

FLUOROKINOLONIEN AIHEUTTAMIEN HAITTAPAHTUMIEN  
KUSTANNUKSET JA VAIKUTUS TERVEYSPALVELUIDEN KÄYTTÖÖN:  
JÄRJESTELMÄLLINEN KIRJALLISUUSKATSAUS

Kati Viljemaa  
Helsingin yliopisto  
Farmasian tiedekunta  
Farmakologian ja lääkehoidon  
osasto

Marraskuu 2017



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Farmasian tiedekunta		Osasto/Sektion– Department Farmakologian ja lääkehoidon osasto
Tekijä/Författare – Author Viljema Kati Marika		
Työn nimi / Arbetets titel – Title Fluorokinolonien aiheuttamien haittatapahtumien kustannukset ja vaikutus terveyspalveluiden käyttöön: järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus		
Oppiaine /Läroämne – Subject Sosiaalfarmasia / Lääketaloustiede		
Työn laji/Arbetets art – Level Pro gradu-tutkielma	Aika/Datum – Month and year Marraskuu 2017	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 34 + 43 (Liite)
<b>Tiivistelmä/Referat – Abstract</b> <p>Lääkkeiden haittatapahtumiin liittyy merkittäviä terveydellisiä ja taloudellisia vaikutuksia. Yhdysvalloissa haittatapahtumat aiheuttavat vuosittain 22,9 miljardin euron kustannukset. Euroopassa sairaalahoidoista 3,6 %:n on arvioitu johtuvan lääkkeen haittatapahtumista. 10 % sairaalapotilaista kokee haittatapahtuman sairaalassaoloaikanaan ja haittatapahtumat aiheuttavat 0,5 % sairaalakuolemista.</p> <p>Fluorokinolonit ovat olleet kliinisessä käytössä 1980-luvulta lähtien. Ne ovat maailmanlaajuisesti laajalti käytössä olevia antibiootteja. Fluorokinolonit ovat yleensä hyvin siedettyjä. Yleisimmät fluorokinolonien haittatapahtumat ovat lieviä ja ohimeneviä, kuten ripulia, pahoinvointia ja päänsärkyä. Fluorokinolonien käyttöön on kuitenkin liitetty myös vakavampia haittatapahtumia, kuten <i>Clostridium difficile</i> -infektioita, sydämen QT-ajan pidentymisestä johtuvia rytmihäiriöitä, eriaisteisia jännevammoja, veren sokeritasapainon häiriöitä, maksahaittoja, valoherkkysoireita, munuaisvaurioita ja kouristuskohtauksia. Fluorokinolonien haittatapahtumista johtuvaa terveyspalvelujen käyttöä ja taloudellisia vaikutuksia ei ole aiemmin tutkittu.</p> <p>Tämän Pro Gradu -tutkielman alussa on työn teoriaosuus, jossa käsitellään lääkkeiden haittatapahtumia, fluorokinoloneja ja järjestelmällistä kirjallisuuskatsausta menetelmänä. Työn empiirinen osa on järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus, jonka tarkoituksena on selvittää sipro-, levo-, nor-, moksi-, ja ofloksasiinin haittatapahtumista aiheutuvaa terveyspalvelujen käyttöä ja kustannuksia.</p> <p>Kirjallisuushaku Medline-, SCOPUS-, Cinahl-, Web of Science- ja Cochrane Library -tietokantoihin tehtiin huhtikuussa 2017. Kaksi henkilöä suoritti tietojen uuttamisen ja artikkelien laadun arvioinnin itsenäisesti. Kustannukset muutettiin vuoden 2016 euroiksi kustannusten vertailtavuuden parantamiseksi.</p> <p>Kirjallisuushaussa löytyi 5687 viitettä. 19 artikkelia täytti tutkimuksen mukaanottokriteerit. Tutkimukset olivat havainnollisia ja viisi niistä kontrolloituja tutkimuksia. Haittatapahtumaepisodin kustannukset vaihtelivat 140 eurosta 18 252 euroon. Sairaalahoito oli yleisin terveyspalvelun käyttö. Se raportoitiin 17 tutkimuksessa. Sairaalassaoloaika vaihteli alle viidestä päivästä 45 päivään. <i>Clostridium difficile</i> -infektiot aiheuttivat pisimmät sairaalajakso ja suurimmat kustannukset. Katsaukseen sisällytetyistä tutkimuksista kuitenkin vain kymmenessä raportoitiin sairaalajakson pituus ja vain viidessä haittatapahtumaepisodin aiheuttamat kustannukset.</p> <p>Vaikka osa fluorokinolonien haittatapahtumista on hyvinkin harvinaisina, varsinkin vakavilla haittatapahtumilla voi olla merkittäviä taloudellisia seurauksia terveysvaikutusten lisäksi. Fluorokinolonien haittatapahtumien vaikutuksesta terveyspalveluiden käyttöön ja kustannuksiin tarvitaan kuitenkin huolellisemmin suunniteltua lisätutkimusta. Haittatapahtumien vaikutuksista tarvitaan myös yksityiskohtaisempaa raportointia.</p> <p>Tämän tutkimuksen vahvuutena on kattava ja järjestelmällinen kirjallisuushaku. Käytetyt menetelmät ja tutkimustulokset myös raportoitiin läpinäkyvästi. Tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää tulosten yleistettävyyttä.</p>		
Avainsanat – Nyckelord – Keywords fluorokinoloni, haittatapahtuma, terveyspalveluiden käyttö, kustannus, järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Farmakologian ja lääkehoidon osasto		
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Ohjaajat: Professori Marja Blom, KTM Laura Saarukka		



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Faculty of Pharmacy		Osasto/Sektion– Department Division of Pharmacology and Pharmacotherapy
Tekijä/Författare – Author Viljema Kati Marika		
Työn nimi / Arbetets titel – Title Fluoroquinolone-related adverse events resulting in health service use and costs: A systematic review		
Oppiaine /Läroämne – Subject Social Pharmacy / Pharmacoeconomics		
Työn laji/Arbetets art – Level Master's thesis	Aika/Datum – Month and year November 2017	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 34 + 43 (Appendix)
<p>Tiivistelmä/Referat – Abstract</p> <p>The economic burden of adverse events (AEs) is substantial and in direct relation to current increasing drug utilisation. According to previous research, the annual cost of AEs in the U.S. may be as high as 22.9 billion euros. In Europe AEs are considered to contribute to 3.6 percent of hospital admissions, have an impact on 10 percent of inpatients during their hospital admission and are responsible for less than 0.5 percent of inpatient deaths. AEs thus clearly constitute a major clinical issue.</p> <p>Fluoroquinolones have been in clinical use since the 1980s and are globally among the most consumed antimicrobials. Fluoroquinolones are generally well tolerated antimicrobials. The most common AEs are mild and reversible, such as diarrhea, nausea and headaches. Nevertheless, fluoroquinolones are also associated with more serious AEs, including <i>Clostridium difficile</i> associated diarrhea (CDAD), rate-corrected electrocardiographic prolonged QT interval, tendinitis and tendon rupture, dysglycemia, hepatic toxicity, phototoxicity, acute renal failure and serious AEs involving the central nervous system, such as seizures. Health service use and costs specifically associated with fluoroquinolone-related AEs have not been evaluated previously.</p> <p>The theory section of this Master's thesis considers adverse events and fluoroquinolones. The main principles of conducting a systematic review are also discussed. The empirical section is a systematic review. The aim of this study is to identify health care use and costs associated with ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin and ofloxacin -related AEs.</p> <p>A literature search covering Medline, SCOPUS, Cinahl, Web of Science and Cochrane Library was performed in April 2017. Two independent reviewers systematically extracted the data and assessed the quality of the included studies. All costs were converted to 2016 euro in order to improve comparability.</p> <p>Of the 5,687 references found in the literature search, 19 observational studies, of which 5 were case-controlled, fulfilled the inclusion criteria. Hospitalization was an AE-related health care use outcome in 17 studies. Length of stay associated with AEs varied between &lt;5 – 45 days. The estimated cost of an AE episode ranged between 140 and 18,252 €. CDAD was associated with the longest stays in hospital. However, a mere 10 studies reported AE-related length of stays and only 5 evaluated costs associated with AEs.</p> <p>Although rare, in particular serious fluoroquinolone-related AEs can have substantial economic implications, in addition to imposing potentially devastating health complications for patients. Further measures are required to prevent and reduce health service use and costs associated with fluoroquinolone-related AEs. Equally, better-quality reporting and additional published data on health service use and costs associated with AEs are essential.</p> <p>The strengths of this study are a comprehensive and systematic literature search and transparency of methodologies and reporting. The main weakness is the generalizability of the results.</p>		
Avainsanat – Nyckelord – Keywords fluoroquinolone, adverse event, health service use, cost, systematic review		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Division of Pharmacology and Pharmacotherapy		
Muuta tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Supervisors: PhD Marja Blom ja MSc (Econ) Laura Saarukka		

## SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO.....	1
2	LÄÄKKEIDEN AIHEUTTAMAT HAITTATAPAHTUMAT JA HAITTAVAIKUTUKSET.....	2
	2.1 Haittatapahtuminen ja -vaikutusten luokittelu.....	2
	2.2 Haittatapahtumien tutkiminen.....	4
	2.3 Haittatapahtumien vaikutus terveyspalveluiden käyttöön.....	5
	2.4 Haittatapahtumista aiheutuvat kustannukset.....	6
3	FLUOROKINOLONIT.....	7
	3.1 Fluorokinolonien käyttö.....	7
	3.2 Fluorokinolonien haittatapahtumat.....	8
4	JÄRJESTELMÄLLINEN KIRJALLISUUSKATSAUS MENETELMÄNÄ.....	11
5	TUTKIMUKSEN TAVOITTEET.....	13
6	AINEISTO JA MENETELMÄT.....	14
	6.1 Kirjallisuushaku.....	14
	6.2 Tutkimusten valinta.....	14
	6.3 Tietojen uuttaminen.....	15
	6.4 Tutkimusten laadun arviointi.....	16
7	TULOKSET.....	16
	7.1 Kirjallisuushaun tulokset.....	16
	7.2 Järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen sisälletyt tutkimukset.....	18
	7.3 Haittatapahtumat.....	18
	7.4 Terveyspalveluiden käyttö.....	19
	7.5 Kustannukset.....	20
	7.6 Tutkimusten laadun arviointi.....	21
8	POHDINTA.....	22
	8.1 Tutkimuksen validiteetti ja reliabiliteetti.....	22
	8.2 Tulosten tarkastelu.....	23
9	JOHTOPÄÄTÖKSET JA JATKOTUTKIMUSHAASTEET.....	27

KIRJALLISUUSLUETTELO.....	28
---------------------------	----

## LIITTEET

LIITE 1 Artikkelikäsikirjoitus liitteineen

## 1 JOHDANTO

Lääkehoidoissa on aina kyse tasapainosta saavutettavien terveyshyötyjen ja mahdollisten haittatapahtumien välillä (1). Terveydenhuollon resurssien niukkuuden vuoksi myös hoidon kustannuksiin tulee kiinnittää huomiota. Pelkkä lääkkeiden hintojen vertailu ole riittävää, sillä hinnaltaan edullisempi lääke voi olla teholtaan heikompi tai aiheuttaa enemmän haittatapahtumia, jolloin hoidolle muodostuu lisäkustannuksia. Haittatapahtumat myös heikentävät potilaiden elämänlaatua. Lääkkeiden haittatapahtumien tiedetään lisäävän terveyspalveluiden käyttöä aiheuttaen siten merkittäviä kustannuksia terveydenhuollolle (2-4). Tutkimustietoa yksittäisten lääkeryhmien haittatapahtumien taloudellisista vaikutuksista on kuitenkin vain vähän.

Fluorokinolonit tulivat markkinoille 1980-luvulla ja ovat nykyään maailman käytetyimpiä antibiootteja yhdessä laajakirjoisten penisilliinien, kefalosporiinien ja makrolidien kanssa (5, 6). Markkinoille tullessaan ne mullistivat infektoiden hoidon, sillä aiemmin vastaavan bakteeriherkkyuden omaavia antibiootteja oli voitu annostella vain sairaalaolosuhteissa laskimonsisäisesti (7). Fluorokinoloneja voidaan annostella myös suun kautta. Tämä on paitsi potilasystävällistä, myös kustannuksia säästävää, sillä hoito voidaan toteuttaa myös kotioloissa. Fluorokinolonihoitoihin liittyy kuitenkin myös haittoja. Haittatapahtumat ovat yleensä lieviä, kuten ripulia, pahoinvointia ja päänsärkyä. Ne eivät tavallisesti aiheuta hoidon keskeyttämistä. Osa haittatapahtumista on kuitenkin vakavasti terveyttä heikentäviä ja vaativat sairaalahoitoa. Useita fluorokinoloneja onkin jouduttu poistamaan myynnistä vakavien haittatapahtumien vuoksi. Euroopan lääkevirasto (EMA) aloitti alkuvuodesta 2017 arvioinnin fluorokinolonien pitkäaikaisista vakavista lihas-, nivel- ja hermostohaittatapahtumista (8).

Tämän Pro gradu -tutkielman teoriaosuudessa käsitellään lääkkeiden haittatapahtumia, fluorokinoloneja ja järjestelmällistä kirjallisuuskatsausta menetelmänä. Teoriaosuutta seuraa tutkielman empiirinen osa, joka on järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus. Sen tavoitteena on selvittää fluorokinoloneihin kuuluvien sipro-, levo-, nor-, moksi- ja ofloksasiinin haittatapahtumista aiheutuvaa terveyspalveluiden käyttöä ja kustannuksia. Tutkimus toteutetaan yhdessä tohtorikoulutettava Laura Saarukan kanssa ja se on osa hänen väitöskirjaansa. Tutkimuksesta kirjoitetaan artikkeli vertaisarvioituun julkaisuun.

Koska aiheesta on ei ole aiempaa tutkimusta, on tutkimuksella uutuusarvoa. Lisäksi tutkimus on EMA:n selvityksen vuoksi myös ajankohtainen.

## 2 LÄÄKKKEIDEN AIHEUTTAMAT HAITTATAPAHTUMAT JA HAITTAVAIKUTUKSET

### 2.1 Haittatapahtumien ja -vaikutusten luokittelu

Lääkkeen haittatapahtumalla tarkoitetaan terveydelle haitallista tapahtumaa, joka ilmenee lääkettä saaneella potilaalla ja joka ajallisesti liittyy lääkkeen käyttöön (9). Haittatapahtumat voivat johtua lääkkeen luonteesta tai lääkityspoikkeamasta (10). Lääkkeen luonteesta johtuvaa haittaa kutsutaan haittavaikutukseksi. Haittavaikutus on lääkevalmisteen aiheuttama tahaton ja haitallinen vaikutus, joka ilmaantuu sairauden ehkäisyyn, taudin määritykseen, hoitoon tai elintoimintojen muokkaamiseen tavanomaisesti käytettyjen annosten yhteydessä (9). Haittavaikutus on odottamaton silloin, kun sen luonne, voimakkuus tai seuraus ei ole yhdenmukainen lääkevalmistetta koskevan valmisteyhteenvedon kanssa. Vakavaksi haittavaikutukseksi tai -tapahtumaksi luokitellaan tapaukset, jotka johtavat kuolemaan, ovat henkeä uhkaavia, vaativat sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista, aiheuttavat pysyvää tai merkittävää toimintakyvyttömyyttä tai toimintakyvyn alenemista, tai aiheuttavat synnynnäisen epämuodostuman.

Haittavaikutukset voidaan jakaa A- (augmented), B- (bizarre), C- (chronic), D- (delayed), E- (end of use) ja F- (failure) -tyypin haittavaikutuksiin (11). A-tyypin haittavaikutukset ovat yleisimpiä. Ne liittyvät suoraan lääkkeen farmakologisiin ja toksikologisiin ominaisuuksiin ja ovat yleensä hyvin ennustettavia ja annosriippuvaisia. B-tyypin haittavaikutukset taas ovat vaikeasti ennustettavissa, sillä ne eivät liity lääkkeen farmakologisiin ominaisuuksiin. B-tyypin haittavaikutuksia ovat muun muassa yliherkkyys- ja idiosynkraattiset reaktiot. Ne ovat usein vakavia ja niihin liittyy korkea

kuolleisuus. A-tyypin haittavaikutuksia voidaan vähentää annosta pienentämällä, mutta B-tyypin haittavaikutukset vaativat yleensä aina lääkehoidon keskeyttämistä. Tyypin C haittavaikutukset liittyvät lääkkeen pitkäaikaisvaikutuksiin. D-tyypin haittavaikutukset ilmenevät pidemmällä aikavälillä. Näitä ovat esimerkiksi lääkkeen karsinogeenisuus, eli syöpävaarallisuus ja teratogeenisuus, eli lääkkeen kyky aiheuttaa sikiölle epämuodostumia. E-tyypin haittavaikutukset ilmaantuvat lääkkeen käytön lopettamisen yhteydessä. Esimerkiksi opioidien lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet ovat E-tyypin haittavaikutuksia. F-tyypin haittavaikutukset johtavat hoidon epäonnistumiseen. Ne johtuvat yleensä lääkeaineinteraktioista.

Lääkkeiden haittavaikutuksia luokitellaan myös niiden yleisyyden mukaan (9). Hyvin yleisiksi luokitellaan haittavaikutukset, joita esiintyy yli 10 %:lla lääkkeen käyttäjistä. Yleisiä ovat haittavaikutukset, joita esiintyy 1-10 %:lla käyttäjistä. Melko harvinaisia haittavaikutuksia esiintyy 0,1-1 %:lla, harvinaisia 0,01-0,1 %:lla ja hyvin harvinaisia haittavaikutuksia alle 0,01 %:lla lääkkeen käyttäjistä.

Terveydelle haitallisen tapahtuman ja lääkkeen välisen kausaliteetin selvittäminen voi olla vaikeaa, varsinkin jos potilaalla on käytössä useita lääkevalmisteita, tai lääkkeen lisäksi esimerkiksi rohdosvalmisteita (11). Haittatapahtumaksi luokitteluun riittää ajallinen yhteys lääkkeen käytön ja haitallisen tapahtuman välillä. Haittavaikutukseksi luokittelu tarvitsee selvemmän syy-seuraussuhteen tapahtuman ja lääkkeen välille. Ajallisen yhteyden lisäksi selvitetään, sopiiko oireilu lääkkeen, tai sen sukulaisaineen, farmakologiseen profiiliin. Tämä arviointi on haastavaa varsinkin uuden lääkkeen kohdalla, koska tietoa lääkkeestä ei välttämättä ole tarpeeksi. Kausaliteetin selvittämisessä apuna voidaan käyttää laboratoriokokeita, koepaloja tai allergeitestejä. Näillä voidaan myös poissulkea vaihtoehtoisia diagnooseja.

Kirjallisuudessa ei ole vakiintunutta käyttötapaa termeille, jotka liittyvät lääkehoitojen haittoille (10). Lääkehaittoihin liittyviä termejä saatetaan kirjallisuudessa käyttää synonyymeinä, mikä aiheuttaa epä johdonmukaista haittojen raportointia sekä vaikeuttaa tutkimustulosten tulkintaa (12). Lisäksi kausaliteettia haitallisen tapahtuman ja lääkkeen välillä ei aina voida todentaa (11). Tällöin tapahtuma raportoidaan tutkimuksissa haittatapahtumana eikä haittavaikutuksena. Koska kaikkia haittavaikutuksia voidaan pitää myös haittatapahtumina, eikä kirjallisuudessa käytetty terminologia ole aina



johdonmukaista, käytetään tässä tutkielmassa kaikista terveydelle haitallisista tapahtumista termiä haittatapahtuma.

## 2.2 Haittatapahtumien tutkiminen

Osa lääkkeiden haittatapahtumista tulee esiin jo ennen myyntiluvan myöntämistä suoritettavissa satunnaistetuissa kontrolloiduissa kokeissa (13). Kaikki haittatapahtumat eivät kuitenkaan tule niissä esille, sillä kokeiden potilasmäärä on rajallinen ja kesto yleensä suhteellisen lyhyt. Kliinisissä kokeissa lapset ja iäkkäät potilaat ovat yleensä aliedustettuja. Nämä potilasryhmät ovat kuitenkin kaikkein alttiimpia haittatapahtumille. Kokeiden rajallinen potilasmäärä ja seuranta-aika mahdollistavat vain yleisten ja nopeasti ilmenevien haittatapahtumien toteamisen. Niiden avulla ei saada selville harvinaisia tai myöhemmin ilmaantuvia haittatapahtumia. Kliinisten kokeiden raportoinnin on myös osoitettu olevan puutteellista haittatapahtumien osalta, sillä haittatapahtumien määrää tai vakavuusastetta ei aina raportoida (14). Raportoinnin puutteisiin on pyritty puuttumaan kansainvälisin Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) -ohjeistuksin (15).

Lääkkeen turvallisuutta seurataan myös myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Lääkkeen myyntiluvan haltijalla on velvollisuus ryhtyä tarpeellisiin toimenpiteisiin, jos lääkkeen riski-hyötyarviossa havaitaan merkittäviä muutoksia (16). Lääketurvatoiminta on tieteenala ja toimintaa, joka liittyy lääkkeiden haittatapahtumien tunnistamiseen, arvioimiseen, ymmärtämiseen sekä ehkäisyyn. Lääkealan toimijat ja viranomaiset toteuttavat sitä yhteistyössä, muun muassa haittavaikutusrekisterien ja riskienhallintatoimien avulla.

Lääkkeisiin liittyvistä haittatapahtumista saadaan tietoa myös havainnoivien tutkimusten, kuten kohortti- ja tapaus-verrokkitutkimusten, avulla (13). Nämä tutkimukset tarjoavat tietoa lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta terveydenhuollon arjessa. Havainnoivat tutkimukset mahdollistavat sellaisten haittatapahtumien löytämisen, joita satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa ei ole havaittu. Havainnoivien tutkimusten yleistettävyyys terveydenhuollon arkeen on yleensä satunnaistettuja kokeita parempi,

mutta ne ovat myös alttiimpia harhan lähteille. Havainnoivat tutkimukset täydentävätkin satunnaistetuista kokeista saatua informaatiota lääkkeen haittatapahtumista, mutta eivät voi täysin korvata niitä.

### 2.3 Haittatapahtumien vaikutus terveystalouden käyttöön

Lääkkeiden aiheuttamien haittatapahtumien diagnosointi ja hoito lisäävät terveystalouden käyttöä (4). Terveystalouksella tarkoitetaan tässä tutkielmassa kaikkia palveluja, jotka liittyvät sairauden hoitoon tai diagnosointiin sekä terveyden edistämiseen tai ylläpitoon (17). Vaikka haittatapahtumia diagnosoidaan ja hoidetaan niin perusterveydenhuollon avohoidossa, ensiapupoliklinikoilla kuin erikoissairaanhoidossa sairaaloissa, suurin osa aiheeseen liittyvistä tutkimuksista keskittyy sairaalahoitoon (4). Onkin tutkittu, että 3,6 prosenttia sairaalahoidoista aiheutuu haittatapahtumista ja 10 prosenttia sairaalahoidossa olevista potilaista kokee haittatapahtuman sairaalassaoloaikanaan. Sairaalamuuttoa 0,5 prosenttia johtuu lääkkeiden aiheuttamista haittatapahtumista. Haittatapahtumat myös pidentävät sairaalassaoloaikaa keskimäärin 3,5 päivällä (18).

Haittatapahtumien vaikutuksesta avohoidon palveluiden käyttöön on vähemmän tutkimusta kuin sairaalahoidosta (4). Lacoste-Roussillon (2001) ym. tekemän tutkimuksen mukaan Ranskassa vuosittain noin 123 000 yleislääkärikäyntiä johtuu lääkkeiden vakavista haittatapahtumista (19). Moride ym. (1997) selvittivät tutkimuksessaan, että yleislääkäri kohtaa työssään päivittäin keskimäärin kaksi potilasta haittatapahtumien takia (20). Ensipoliklinikkakäynneistä 5 prosentin on arvioitu johtuvan lääkkeiden haittatapahtumista (2). Ensipoliklinikalla havaituista haittatapahtumista suurin osa vaatii lääkehoidon muuttamista, lisätutkimuksia tai sairaalahoitoa.

## 2.4 Haittatapahtumista aiheutuvat kustannukset

Yleiskielessä kustannuksilla tarkoitetaan yleensä rahamääräisiä markkinahintoja eli menoja (21). Terveystaloustieteessä kustannukset määritellään tavallisesti vaihtoehtoiskustannuksina. Vaihtoehtoiskustannuksilla viitataan hyötyyn, joka menetetään, kun voimavaroja ei käytetä toisella tavalla. Kustannuksiksi lasketaan ne voimavarat, joilla terveysvaikutukset on saatu aikaan, kuten työajan, välineiden ja muiden voimavarojen rahallinen arvo, mutta myös se terveysvaikutus, joka menetetään, kun voimavaroja ei käytetä parhaalla vaihtoehtoisella tavalla (22).

Lääkkeiden haittatapahtumien kustannuksia laskettaessa tärkeää on huomioida, kenen näkökulmasta arviointia tehdään ja mitä kustannuksia laskennassa huomioidaan. Terveystaloudellinen arviointi tehdään yleensä yhteiskunnallisesta näkökulmasta (22). Tällöin otetaan huomioon kaikki kustannukset ja hyödyt riippumatta siitä, kenelle ne koituvat. Terveystalouden palveluja tuottavat yksiköt tekevät myös muunlaisia laskelmia hoitojen kustannuksista. Tällöin keskitytään yleensä tarkastelemaan vain yksikön rahavirtoja, eikä oteta huomioon terveyshyötyjä.

Haittatapahtumien aiheuttamat kustannukset voidaan jakaa suoriin ja epäsuoriin kustannuksiin (22). Suoria kustannuksia ovat mm. terveys- ja sosiaalihuollon palveluihin käytetyt voimavarat, lääkkeet ja hoitotarvikkeet sekä asiakkaalle ja läheisille syntyvät kustannukset kuten omavastuut sekä matka- ja aikakustannukset. Epäsuoriksi kustannuksiksi lasketaan tuottavuuskustannukset, eli työaika, jonka potilaat menettävät sairauden, työkyvyttömyyden tai ennenaikaisen kuoleman vuoksi.

Lääkkeiden haittatapahtumat aiheuttavat Yhdysvalloissa vuosittain 22,9 miljardin euron kustannukset (3). Kustannukset muodostuvat haittatapahtumista johtuvista sairaalahoidoista, haittatapahtuman vuoksi pidentyneistä sairaalahoidoista sekä diagnosoinnin ja hoidon vuoksi määräytyistä lisätutkimuksista. Lisäksi haittatapahtumaa voidaan hoitaa toisella lääkkeellä, mikä sekä lisää alkuperäisen hoidon kustannuksia, että altistaa potilaan uudelle haittatapahtumalle. Haittatapahtumapotilaan sairaalahoidon kustannukset ovat keskimäärin 1,9 kertaa suuremmat kuin potilaan, jolla ei ilmene haittatapahtumia (2).

Haittatapahtumista kuumeen, verenvuotojen, ripulin ja sydämen rytmihäiriöiden hoito aiheuttaa eniten kustannuksia (3). Lääkkeistä eniten kustannuksia aiheutuu tulehduskipulääkkeiden, antibioottien, antikoagulanttien ja syöpälääkkeiden haittatapahtumista. Haittatapahtumien kustannuksia selvittäneiden tutkimusten vertailtavuus on kuitenkin vaikeaa, sillä ne ovat yleensä hyvin heterogeenisiä tutkimusasetelmiltaan ja kustannusten raportoinniltaan (23). Valtaosassa tutkimuksia huomioidaan vain haittatapahtumista aiheutuneet suorat kustannukset. Vain harvoissa tutkimuksissa lasketaan haittatapahtumien aiheuttamat epäsuorat kustannukset.

### 3 FLUOROKINOLONIT

#### 3.1 Fluorokinolonien käyttö

Fluorokinolonien vaikutus antibiootteina perustuu kykyyn estää DNA-gyraasin ja topoisomeraasi IV:n toimintaa, jolloin bakteerin DNA:n synteesi estyy (24). Ryhmän lääkeaineet jaotellaan rakenteen ja bakteeriherkkyyden mukaisesti sukupolviin (25). Ensimmäisen sukupolven kinoloneilla on tehoa aerobisia gramnegatiivisia bakteereita vastaan, mutta vain vähäistä tehoa aerobisiin grampositiivisiin ja anaerobisiin bakteereihin. Näitä kinoloneja käytetään komplisoitumattomien virtsatieinfektioiden hoidossa. Toisen sukupolven kinoloneja kuten nor-, sipro-, - ja ofloksasiinia, pidetään ensimmäisinä varsinaisina fluorokinoloneina, sillä niiden rakenteeseen kuuluu fluoriatomi (7). Nämä fluorokinolonit tulivat markkinoille 1980-luvulla (25). Niillä on gramnegatiivisten bakteerien lisäksi tehoa myös grampositiivisiin bakteereihin. Tämä mahdollistaa laajemman klinisen käytön. Niitä käytetäänkin myös komplisoituneisiin virtsatieinfektioihin, pyelonefriittiin eli munuaistason infektoihin sekä sukupuoli-, iho- ja pehmytkudosinfektioihin. Kolmannen ja neljännen sukupolven fluorokinoloneja, kuten levo- ja moksifloksasiinia, käytetään varsinkin hengitystieinfektioiden hoidossa, sillä ne tehoavat hyvin grampositiivisiin pneumokokkibakteereihin ja anaerobisiin bakteereihin.

Fluorokinolonit ovat yhdessä laajakirjoisten penisilliinien, kefalosporiinien ja makrolidien kanssa maailman käytetyimpiä antibiootteja (6). Laajan bakteerikirjon lisäksi fuorokinolonien farmakokineettiset ominaisuudet helpottavat niiden käyttöä (7). Fluorokinoloneja voidaan annostella suun kautta, sillä ne imeytyvät hyvin ruoansulatuskanavasta. Kolmannen ja neljännen sukupolven fluorokinolonien pitkä puoliintumisaika vanhempiin nähden mahdollistaa kerran tai kahdesti päivässä annostelun. Moksifloksasiinia lukuun ottamatta, fluorokinolonien eliminaatio tapahtuu munuaisten kautta. Tämä vähentää interaktioriskiä muiden lääkeaineiden kanssa.

Suomessa on käytössä viisi fluorokinoloniryhmään kuuluvaa lääkeainetta: sipro-, nor-, levo-, moksi- ja ofloksasiini (26). Käytetyimpiä Suomessa ovat sipro- ja levofloksasiini (27). Muita ryhmän lääkeaineita käytetään selvästi vähemmän. Muualla Euroopassa on myynnissä useita muitakin fluorokinoloneja, esimerkiksi lome-, pruli- ja pefloksasiini (8). Yhdysvalloissa markkinoilla on sipro-, levo-, moksi- ja ofloksasiinin lisäksi myös gemifloksasiini, muttei norfloksasiinia (28).

Fluorokinolonien kulutus on viime vuosina pysynyt Suomessa tasaisena, vaikka maailmanlaajuisesti niiden kulutus on kasvanut merkittävästi (6, 27). Fluorokinolonien käyttö on lisääntynyt erityisesti Kiinassa ja Intiassa (6). Osa kasvusta selittyy fluorokinolonien epätarkoituksenmukaisella käytöllä, sillä kehittyvissä maissa niitä käytetään myös infektioihin, jotka eivät ole bakteerin aiheuttamia. Kasvua selittää myös bakteerien vastustuskyvyn lisääntyminen muille antibiooteille. Myös fluorokinoloneille resistenttejä bakteerikantoja esiintyy (29). Esimerkiksi *E.coli* -bakteerin resistenssi fluorokinoloneja vastaan on jo varsin yleistä.

Tässä tutkielmassa ei käsitellä fluorokinolonien käyttöä eläimillä.

### 3.2 Fluorokinolonien haittatapahtumat

Yleisesti ottaen fluorokinolonit ovat hyvin siedettyjä ja ryhmän turvallisuusprofiili muistuttaa muita yleisesti käytettyjä antibiootteja (30). Fluorokinoloneja käyttävistä potilaista alle 5 prosenttia keskeyttää hoidon haittatapahtumien vuoksi (31). Haittatapahtumat ovat yleensä annosriippuvaisia eli suuremmilla hoitoannoksilla niiden

esiintyvyys kasvaa (32). Myös hoidon kestolla on vaikutusta. Pidempiin fluorokinolonikuureihin liittyy enemmän haittatapahtumia. Haittatapahtumat ja niiden esiintyvyys vaihtelevat lääkeaineittain, vaikka osaa haittatapahtumista voidaankin pitää ryhmälle ominaisina.

Yleisimpiä raportoituja haittatapahtumia fluorokinoloneilla ovat erilaiset ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi ja ripuli sekä lievät keskushermosto-oireet, kuten päänsärky, huimaus ja unihäiriöt (30). Nämä oireet ovat kuitenkin yleensä lieviä, eivätkä vaadi hoidon keskeyttämistä. Fluorokinolonien harvinaisia, mutta mahdollisesti vakavia haittatapahtumia ovat sydän- ja verenkiertoelimistöön, tuki- ja liikuntaelimistöön, endokriiniseen järjestelmään ja maksaan kohdistuvat haitat, sekä vakavammat keskushermosto-oireet, kuten kouristuskohtaukset. Kouristuskohtauksiin liittyy yleensä myös muita altistavia tekijöitä, kuten potilaalla diagnosoitu epilepsia. Myös fluorokinoloneihin liitetty sydämen QT-ajan pidentymisestä johtuvat rytmihäiriöt liittyvät monesti potilaan sydänsairauteen (33). Sparfloksoasiini ja grepafloksoasiini poistettiin markkinoilta rytmihäiriöiden ja äkillisten sydänkuolemien takia. Myös markkinoilla olevaan moksifloksoasiiniin on yhdistetty sydänhaittoja. Fluorokinoloneja onkin käytettävä varoen sydänpotilailla.

Monen fluorokinolonin käyttöön on liitetty haittatapahtumia koskien veren sokeritasapainon säätelyä (33). Haittatapahtumat ovat sekä hypo- että hyperglykemiataapauksia. Näitä on esiintynyt ainakin sipro-, levo- ja moksifloksoasiinia saaneilla potilailla. Hypo- ja hyperglykemiataapaukset ovat harvinaisia ja esiintyvät pääasiassa diabeetikoilla. Gatifloksoasiinin liitetty hyperglykemiataapaukset vaativat osassa tapauksista sairaalahoitoa ja osa niistä johti hyperglykeemiseen koomaan. Gatifloksoasiini poistettiinkin dysglykemiataapauksen vuoksi myynnistä vuonna 2006 (34).

Jäntheisiin ja niveliin liittyvät haittatapahtumat ovat fluorokinoloneilla yleisempiä kuin muilla antibiooteilla (30). Erityisesti ne liittyvät levofloksoasiinin käyttöön. Niveloireet ovat tyypillisesti kipua, jäykkyyttä ja turvotusta nivelissä. Ne alkavat muutaman päivän sisällä hoidon aloituksesta ja kestävät muutamasta päivästä viikkoihin hoidon lopettamisen jälkeen. Jännehaitat ilmenevät yleensä akillesjäntheessä. Haittojen vakavuus vaihtelee jännetulehduksista jänteen repeämisestä. Samanaikainen kortikosteroidien käyttö lisää todennäköisyyttä jännehaittoille.

Lievät ihottumat ovat melko yleisiä fluorokinolonien haittatapahtumia (30). Valoherkkyyssreaktiot ovat tyypillisiä fluorokinoloneille ja ne vaihtelevat lievästä aurinkoihottumista vakavampiin ilmenemismuotoihin. Valoherkkyyssreaktiot liittyvät samanaikaiseen altistukseen UV-valon kanssa. Vakavat lääkeaineihottumat, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ovat fluorokinoloneilla hyvin harvinaisia (34). Kuolleisuus on näissä tautimuodoissa kuitenkin korkea, SJS:ssä n. 10 prosenttia ja TEN:ssä jopa 30 prosenttia (35).

Maksaan kohdistuvat haittatapahtumat ovat fluorokinoloneilla monesti lieviä ja ilmenevät lähinnä laboratoriokokeissa nähtävinä maksaentsyymitasojen nousuina (34). Vakavampiakin maksan vajaatoimintamuotoja on kuitenkin esiintynyt. Trovafloksasiini poistettiin markkinoilta vuonna 1999 maksan kohdistuneiden haittojen vuoksi (36). Temafloksasiini vedettiin pois markkinoilta vuonna 1992. Temafloksasiinisyndroomaan liittyi hemolyysiä eli punasolujen hajoamista, munuaisten toimintahäiriöitä ja trombosytopeniaa eli verihiutaleiden liian vähäistä määrää veressä. Sekä trovafloksasiinin että temafloksasiinin haittatapahtumien osoitettiin olleen ainakin osittain immunologisia. Äkillisiä vakavia yliherkkyyssreaktioita (anafylaksia), urtikariaa ja allergista turvotusta (angioödeema) esiintyy fluorokinoloneilla vähemmän kuin muilla antibiooteilla (30).

Fluorokinolonihoitoa pidetään riskitekijänä *Clostridium difficile* -infektioille (7). Varsinkin uudempien, suuremman anaerobisen bakteeriherkkyyden omaavien, fluorokinolonien käyttöön on liitetty *C. difficile* -infektioita. Yli viikon mittaisiin antibioottikuureihin liittyy lyhyempiä kuureja suurempi riski *C. difficile* -infektiolle (37). *C. difficile* -tapaukset vaihtelevat lievästä ripulista sairaalahoitoa vaativiin infektioihin. Äärimmillään tauti kehittyy henkeä uhkaavaksi paksusuolen tulehdukseksi (pseudomembranoottiseksi koliitiksi), joka vaatii usein kirurgisen hoidon.

Kesällä 2016 Yhdysvaltain lääkeviranomainen FDA antoi uudet suositukset fluorokinolonien käytöstä (28). Siinä kehoitettiin rajoittamaan fluorokinolonien käyttöä vakavampiin infektioihin. FDA oli jo aiemmin lisännyt ns. boxed warning -varoituksia fluorokinolonipakkauksiin. Näissä varoitettiin mahdollisista jännevammoista, myasthenia gravis -sairauden pahenemisesta, neuropatiasta sekä keskushermosto-, sydän- ja ihohaitoista sekä yliherkkyyssreaktioista. Varoitukset perustuvat FDA:n

haittatapahtumarekisteriin tehtyyn analyysiin, jossa tutkittiin ilmoituksia fluorokinolonien haittatapahtumista vuosilta 1997-2015. Analyysi paljasti 178 vakavaa ja pitkäkestoista haittatapahtumaa. Tarkempaan analyysiin otettiin haittatapahtumat, jotka kestivät yli kuukauden ja ilmenivät vähintään kahden elinjärjestelmän alueella. Näiden haittatapahtumien kesto oli keskimäärin 14 kuukautta, mutta pisimmillään ne kestivät yhdeksän vuotta. 97 prosenttia potilaiden raportoimista oireista sisälsi jonkinasteisen kipuoireen, yleensä tuki- ja liikuntaelimestöön liittyen. Haittatapahtumien todettiin vaikuttaneen suuresti potilaiden työkykyyn ja koettuun elämänlaatuun.

Euroopan lääkevirasto (EMA) aloitti helmikuussa 2017 arvioinnin kinoloni- ja fluorokinoloniaantibioottien aiheuttamista pitkäaikaisista vakavista lihas-, nivel- ja hermostohaittavaikutuksista (8). Näiden haittatapahtumien merkitys on erityisen suuri silloin, kun hoidetaan lieviä infektioita. Arvioitavat haittatapahtumat ovat tunnettuja ja niistä on jo nyt maininta lääkkeiden valmisteyhteenvedoissa ja pakkausseteleissä, mutta aiempaa Euroopan laajuista selvitystä haittojen pitkäkestoisuudesta ei ole tehty.

Lääkeaineryhmistä fluorokinolonit ovat aiheuttaneet eniten haittatapahtumia Suomessa, kun tapahtumien määrä suhteutetaan lääkkeiden kulutukseen (38). Vakavia haittatapahtumia on todettu antibiooteista eniten juuri fluorokinoloneilla. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea sai vuonna 2015 yhteensä 2001 haittatapahtumailmoitusta lääkkeistä (39). Ilmoituksista 25 koski levofloksasiinia ja 22 siprofloksasiinia. Ilmoituksissa raportoitiin jännehaitoista, erityisesti akillesjänteen tendiniitistä ja repeämästä. Lisäksi kuvattiin mm. lihas- ja nivelkipuja.

#### 4 JÄRJESTELMÄLLINEN KIRJALLISUUSKATSAUS MENETELMÄNÄ

Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus on osa terveydenhuollon menetelmien arviointia (40). Arviointien tarkoituksena on tutkia terveydenhuollon menetelmien kehittymisen, leviämisen ja käytön edellytyksiä sekä niiden aiheuttamia vaikutuksia. Tämä toimii perustana terveydenhuollossa tehtäville päätöksille. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on koota yhteen kaikki samaa kysymystä tarkastelleet



tutkimukset ja yhdistää niiden tiedot. Kirjallisuushaku, tulosten laatuarvio ja tulosten yhdistäminen suunnitellaan ennalta ja prosessista tehdään läpinäkyvä. Tällöin katsaus voidaan tarvittaessa toistaa annetuin tiedoin.

Järjestelmällinen kirjallisuuskatsauksen teko alkaa tutkimuskysymyksen määrittelyllä (41). Tutkimuskysymyksen laatimisessa apuna käytetään ns. PICOTS-menetelmää, jossa määritellään tutkimuksen kannalta tärkeä potilasryhmä (patients), käytetty interventio (intervention), vertailumenetelmä tai –toimenpide (control), lopputulosmuuttuja (outcome), aikahorisontti (time horizon) ja hoitoympäristö tai tutkimusasetelma (setting).

Kirjallisuushaussa tavoitteena on löytää valitusta aiheesta kaikki oleellinen tieto (42). Tämä tarkoittaa, että käytettävä hakustrategia tulee olla hyvin suunniteltu ja se tulee räätälöidä tutkimusaiheen perusteella. Hakustrategian määrittelyyn kuuluu hakutermien valinnan ja hakulausekkeiksi yhdistämisen lisäksi oleellisesti myös tietolähteiden valinta, ja kuvaus siitä, miten niitä on käytetty. Jokaiselle tietokannalle luodaan oma hakulausekkeensa. Kirjallisuushaussa käytettävät tietokannat riippuvat tutkimusaiheesta, suositeltavia tietokantoja ovat ainakin Medline, Cochrane Library ja Embase (43). Kirjallisuushaussa löydettyjen ja valintakriteerit täyttäneiden artikkeleiden viitteistä etsitään myös aihetta koskevia julkaisuja.

Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa prosessin läpinäkyvyys ja toistettavuus ovat tärkeitä seikkoja (43). Tästä johtuen myös hakustrategia ja mukaan otettavien artikkeleiden dokumentointi tulee tehdä huolella. Huolellisesti suunniteltu ja toteutettu kirjallisuushaku johtaa hyvään herkkyyteen, eli kaikki aihetta koskevat oleelliset tutkimukset tulevat mukaan. Haku johtaa myös hyvään spesifisyyteen, eli mukaan ei tule tutkimuksia aiherajauksen ulkopuolelta. Tutkimusten valintaprosessissa hyödynnetään myös PICOTS-menetelmää, sillä tutkimusten mukaanotto- ja poissulkukriteerit perustuvat siihen. Prosessin luotettavuuden vuoksi kaksi asiantuntijaa valitsee toisistaan riippumatta mukaan otettavat tutkimukset. Ristiriitatilanteissa konsultoidaan kolmatta henkilöä.

Järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettavien artikkeleiden laatu arvioidaan (44). Tarkoitusta varten on olemassa eri tutkimusasetelmille soveltuvia tarkistuslistoja, jotka ohjaavat huomion tutkimuksen olennaisiin kohtiin. Huomiota tulisi erityisesti kiinnittää tutkimusten tulosten harhan lähteisiin, siis riskiin, että tulokset joko

yli- tai aliarvioivat intervention vaikutusta (45). Tutkimusten tiedot puretaan erilliselle tiedonkeruulomakkeelle ja tutkimusten tuloksia vertaillaan (46). Kaksi henkilöä suorittaa tiedonpurkuvaiheen toisistaan riippumatta. Jos tulokset voidaan yhdistää kvantitatiivisesti, kyseessä on meta-analyysi. Tämä edellyttää kuitenkin sekä tutkimusasetelmien että tulosmuuttujien samankaltaisuutta, eikä tästä syystä ole aina mahdollinen.

## 5 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tämän Pro Gradu -tutkielman tutkimuksen tavoitteena on selvittää, miten fluorokinolonien haittatapahtumat vaikuttavat terveyspalveluiden käyttöön ja millaisia kustannuksia haittatapahtumat aiheuttavat. Tutkimus on järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus, jonka toisena arvioijana toimii tohtorikoulutettava Laura Saarukka. Tutkimuksesta kirjoitetaan artikkeli vertaisarvioituun julkaisuun otsikolla: ”Fluoroquinolone-related Adverse Events Resulting in Health Service Use and Costs: A Systematic Review”. Artikkelin käsikirjoitus on tutkielman liitteenä. Artikkelissa tutkimus raportoidaan käyttäen PRISMA-tarkistuslistaa, joka on apuväline järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen raportointiin (47). Koska tutkimus perustuu jo julkaistuun aineistoon, eettisiä lupia ei tarvita.

Tutkimuskysymykset ovat:

- 1) Mitkä fluorokinolonien haittatapahtumat aiheuttavat terveyspalveluiden käyttöä ja kustannuksia?
- 2) Millaista terveyspalveluiden käyttöä fluorokinolonien aiheuttamista haittatapahtumista syntyy?
- 3) Millaisia kustannuksia fluorokinolonien haittatapahtumista syntyy?
- 4) Millainen on järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen hyväksytyjen tutkimusten laatu?

## 6 AINEISTO JA MENETELMÄT

### 6.1 Kirjallisuushaku

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen suunnittelu ja toteutus tehtiin Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions -kirjan ohjeiden mukaisesti (45). Kirjallisuushaku tehtiin huhtikuussa 2017 Medline-, SCOPUS-, Cinahl-, Web of Science- ja Cochrane Library -tietokantoihin. Hakustrategioiden muodostamisessa konsulttoitiin tiedonhankinnan koulutuksen saanutta henkilöä. Hakulausekkeet koostuivat fluorokinoloneihin, haittatapahtumiin, terveyspalveluiden käyttöön ja kustannuksiin liittyvistä termeistä. Hakusanoista käytettiin erilaisia kirjoitusasuja ja synonyymejä.

### 6.2. Tutkimusten valinta

Kirjallisuushaussa löytyneet viitteet siirrettiin viitteidenhallintaohjelmaan (Mendeley) ja viitteistä poistettiin kaksoiskappaleet. Jäljelle jääneet viitteet käytiin läpi ennalta määriteltujen mukaanotto- ja poissulkukriteerien mukaisesti (Taulukko 1). Ainoastaan tutkimukset, jotka täyttivät PICOS-ehdot, sisällytettiin tutkimukseen. Mukaan otettiin aikuisilla tehdyt tutkimukset, joissa kuvattiin systeemissä käytössä olleen sipro-, nor-, levo-, moksi- tai ofloksasiinin haittatapahtumasta johtuva terveyspalvelun käyttö tai siitä aiheutuva kustannus. Tutkimusasetelmista tapauselostukset ja tapaussarjat rajattiin pois, koska niiden tieteellinen näyttö on rajallinen. Myös tutkimukset, joissa fluorokinoloni oli osana yhdistelmähoitoa tai haittatapahtuma ilmeni lääkeinteraktion seurauksena, poissuljettiin katsauksesta. Tutkimuksen julkaisuvuoden tai aikahorisontin suhteen ei tehty rajoituksia. Ainoastaan tutkimukset, joista löytyi englanninkielinen kokoteksti, otettiin mukaan katsaukseen.

Molemmat tutkijat (KV, LS) arvioivat artikkelit itsenäisesti ensin otsikon perusteella. Selkeästi aiheeseen kuulumattomat artikkelit karsittiin pois. Ristiriitatilanteissa oli

mahdollisuus konsultoida kolmatta tutkijaa (MB). Jäljelle jääneet artikkelit arvioitiin abstraktin ja kokotekstin perusteella. Viitteiden haku- ja arviointiprosessi kuvattiin kaaviolla (Kuva 1).

Taulukko 1. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaanotto- ja poissulkukriteerit

	Mukaanottokriteerit	Poissulkukriteerit
Patients (potilasryhmä)	Aikuiset ( $\geq 16$ -vuotiaat potilaat)	Lapset ( $< 16$ -vuotiaat potilaat), eläimet
Interventions (arvioitavat lääkehoidot)	Sipro-, levo-, nor-, moksi- ja ofloksasiini systeemissä käytössä	Muut fluorokinolonit, fluorokinoloni osana yhdistelmähoitoa
Controls (vertailuhoidot)	Muu lääkehoito, plasebo, ei vertailuhoitoa	
Outcomes (lopputulospoimuuttuja)	Fluorokinolonin haittatapahtumasta johtuva terveyspalvelun käyttö tai kustannus	Ei terveyspalvelun käyttöä tai kustannuksia, lääkeaineinteraktiosta johtuva haittatapahtuma
Study design (tutkimusasetelma)	Satunnaistetut kliiniset kokeet, havainnoivat tutkimukset	Tapausselostukset ja -sarjat, ei englanninkielistä kokotekstiä

### 6.3 Tietojen uuttaminen

Mukaan valittujen tutkimusten tiedot koottiin kahdeksi taulukoksi käyttäen hyväksi taulukkolaskentaohjelmaa. Taulukoiden toimivuutta testattiin ensin viidellä tutkimuksella, minkä jälkeen taulukoihin tehtiin pieniä tarkennuksia. Molemmat tutkijat täyttivät taulukot itsenäisesti. Perustietotaulukkoon koottiin tiedot tutkimuksen tekijöistä, julkaisuvuodesta, maasta, tutkimuksen tavoitteesta, potilastiedoista, tutkimusasetelmasta, tutkimuksen kestosta, seuranta-ajasta, rahoituksesta ja artikkelin julkaisseesta lehdestä. Tulostaulukkoon koottiin tiedot haitan aiheuttaneesta fluorokinolonista, haittatapahtumasta, terveyspalveluiden käytöstä (poliklinikkakäynnit, sairaalahoitopäivät), aiheutuneista kustannuksista sekä mahdollisista

kuolemantapauksista. Tutkimuksissa raportoidut eri valuuttaiset kustannukset muutettiin ensin euroiksi käyttäen hyväksi Euroopan keskuspankin valuuttakursseja (48). Tämän jälkeen kustannukset muutettiin vuoden 2016 euroiksi Tilastokeskuksen rahanarvokertoimen avulla (49).

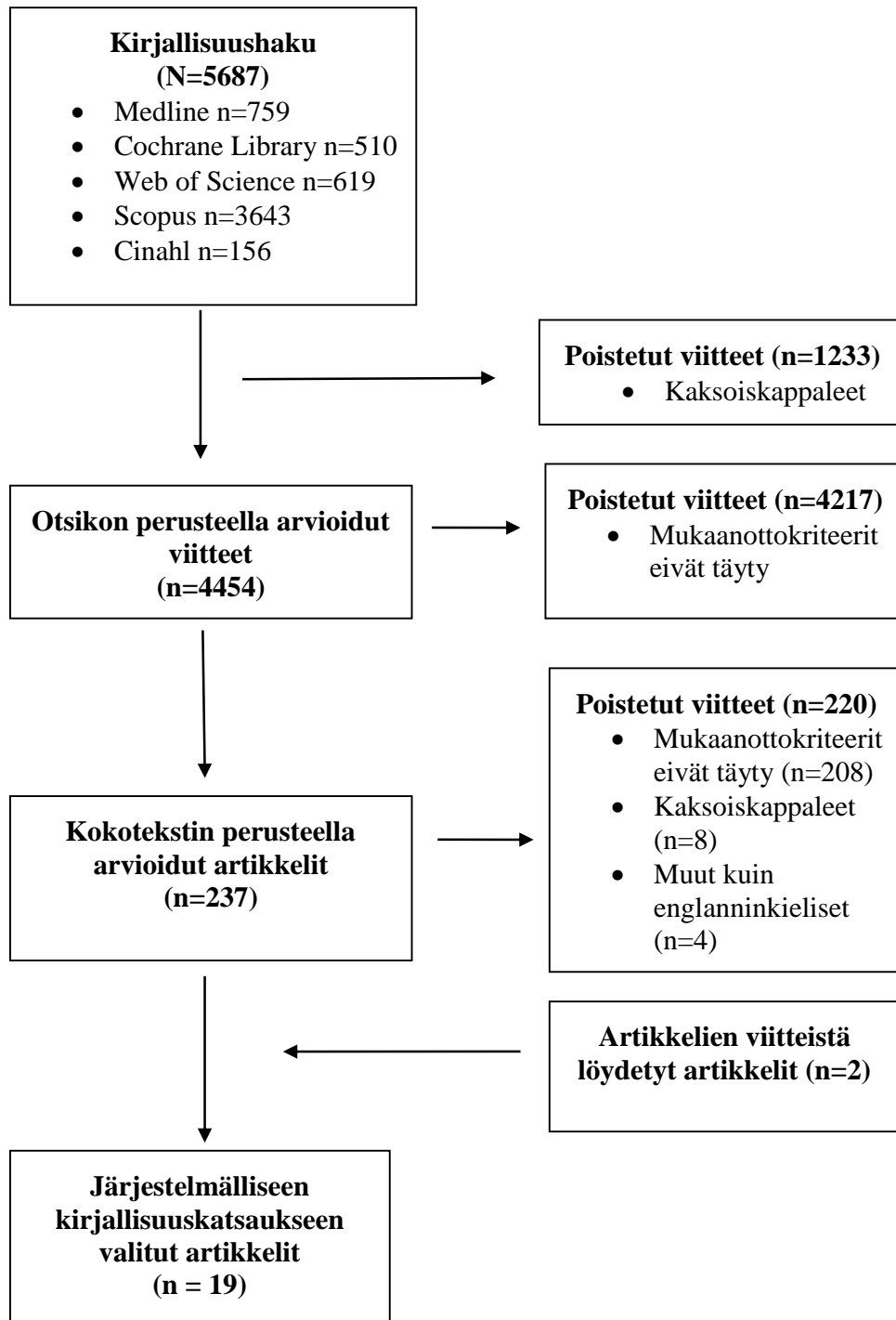
#### 6.4 Artikkeleiden laadun arviointi

Tutkimusten laatua arvioitiin STROBE-tarkistuslistalla, joka soveltuu erityisesti havainnoivien tutkimusten raportointiin (50). Tutkimuksille annettiin pisteitä tarkistuslistan toteutuneista kohdista ja pistemäärä suhteutettiin sovellettavien kohtien määrään. Tulokset esitettiin pistemäärinä ja prosentteina. Molemmat tutkijat arvioivat tutkimusten laadun itsenäisesti.

## 7 TULOKSET

### 7.1 Kirjallisuushaun tulokset

Kirjallisuushaussa löytyi yhteensä 5687 viitettä (Kuva 1). Kaksoiskappaleiden poiston jälkeen viitteitä jäi 4454 otsikon perusteella arvioitavaksi. Abstraktin ja kokotekstin perusteella arvioitiin 237 artikkelia. Näistä artikkeleista 220 karsittiin pois, koska ne eivät täyttäneet mukaanottokriteereitä (208 artikkelia), olivat kaksoiskappaleita (8 artikkelia) tai niistä ei ollut saatavissa englanninkielistä kokotekstiä (4 artikkelia). Mukaan otettujen artikkeleiden viitteistä löytyi kaksi lisäartikkelia, joten katsaukseen sisällytettiin yhteensä 19 artikkelia. Poistetut viitteet ovat artikkelikäsikirjoituksen liitteenä.



Kuva 1. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen haku- ja arviointiprosessi.

## 7.2 Järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen sisälletyt tutkimukset

Tähän järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen sisälletyt tutkimukset ovat kaikki havainnoivia (51-69). Ne on julkaistu vuosina 2002-2017. Tutkimuksista viisi on kontrolloituja tutkimuksia (53, 56, 60, 62, 66). Kontrolloidut tutkimukset on tehty Yhdysvalloissa ja Kanadassa. Kontrollioimattomista tutkimuksista kolme on tehty Pohjois-Amerikassa (51, 57-58), viisi Euroopassa (59, 61, 64, 67-68) ja kuusi Aasiassa (52, 54-55, 63, 65, 69).

Katsaukseen sisällytetyt tutkimukset ovat heterogeenisiä tutkimusasetelmien, tutkimusten kestojen ja otoskokojen suhteen. Kestoltaan lyhyin tutkimus kesti neljä viikkoa (64), pisin 22 vuotta (59). Jamunaranin ja Priyan (2014) tutkimuksessa mukana oli 33 henkilöä (54), kun taas Aspinall ym. (2009) tutkimuksessa potilaita oli 1 277 248 (51). Tutkimusten yhteenlaskettu potilasmäärä on 1 752 544 potilasta (51-69). Tutkimuksiin osallistuneiden keski-ikä on 60,8 vuotta ja heistä 50,71 prosenttia on miehiä. Chou (2013) ym. tutkimus on tehty diabeetikoilla (52). Muiden tutkimusten potilaita ei oltu rajattu tiettyyn potilasryhmään. Tarkemmat tiedot tutkimuksista löytyvät tutkielman liitteenä olevan artikkelikäsitelmän taulukosta 1 (Table 1. Characteristics of the studies).

## 7.5 Haittatapahtumat

Tutkimuksissa havaittiin yhteensä 33 477 haittatapahtumaa (51-69). Niistä 22 704 liitettiin levo-, 339 sipro-, 168 moksi-, 2 nor- ja 3 ofloksasiiniin. Levo- ja siprofloksasiini olivat käytetyimmät fluorokinolonit tutkimuksissa. Ne olivat mukana 12 tutkimuksessa. Levo-, sipro- ja moksi- ja ofloksasiinihoitoihin liitettiin useita haittatapahtumia, kuten *Clostridium difficile* -infektioita, maksatoksisuusoireita, veren sokeritasapainon häiriöitä, jännetulehduksia sekä iho- ja keskushermosto-oireita (Taulukko 2). Norfloksasiini esiintyi vain yhdessä tutkimuksessa ja aiheutti siinä maksatulehdusta (59). Ihoon liittyviä haittatapahtumia raportoitiin erityisesti Aasiassa tehdyissä tutkimuksissa (52, 54-55, 63, 65, 69).

Taulukko 2. Tutkimuksissa raportoidut haittatapahtumat (51-69).

Fluorokinoloni	Haittatapahtuma
Levofloksasiini	<i>Clostridium difficile</i> -infektio, hematologinen oire, hypo- ja hyperglykemia, ihoreaktio, ihottuma, jännetulehdus, keskushermosto-oire, maksan vajaatoiminta, maksavaurio, makulopapulaarinen ihottuma, mielialahäiriö, neuropatia, ohut- ja paksusuolentulehdus, pseudomembranoottinen koliitti, ripuli, ruoansulatuskanavan häiriö, sammastus
Siprofloksasiini	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), <i>Clostridium difficile</i> -infektio, dystonia, hypo- ja hyperglykemia, ihottuma, jännetulehdus, kouristuskohaus, kuume, maksatulehdus, maksavaurio, makuaistin häiriö, neuropatia, ripuli, Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), veren hyytymishäiriö, yliherkkyysreaktio
Ofloksasiini	Angioödeema, dystonia, ihottuma, jännetulehdus, kouristuskohaus, makuaistin häiriöt, neuropatia, tulehduksellinen valoihottuma, urtikaria, yliherkkyysreaktio
Moksifloksasiini	<i>Clostridium difficile</i> -infektio, hypo- ja hyperglykemia, maksavaurio
Norfloksasiini	Maksatulehdus

### 7.3 Terveyspalveluiden käyttö

Fluorokinolonien haittatapahtumat aiheuttivat sairaalahoitoja ja ensiapupoliklinikkakäyntejä. Sairaalahoito raportoitui 17 artikkelissa (51-54, 56-66, 68-69). Kaikki *Clostridium difficile* -infektiot ja vakavat ihoon liittyvät haittatapahtumat vaativat sairaalahoitoa. Sairaalahoidon pituus raportoitui 10 artikkelissa ja se vaihteli alle 5 päivästä 45 päivään (52-54, 60-61, 64-66, 68-69). Pitkät sairaalahoitot liittyivät erityisesti *C. difficile* -infektioihin. *C. difficile* -infektioiden aiheuttamat sairaalapäivät



vaihtelivat 12 päivästä 45 päivään. McFarland ym. (2007) eritteli tutkimuksessaan tarkimmin terveyspalveluiden käyttöä (60). Tutkimuksessa 30 prosenttia *C. difficile* -potilaista joutui tehohoitoon, 2 prosentille potilaista tehtiin kirurginen operaatio ja 21 prosenttia potilaista joutui palamaan terveydenhuollon yksikköön alle vuoden sisällä kotiuttamisesta.

Ensiapupoliklinikkakäyntejä raportoitiin neljässä tutkimuksessa (52, 55-56, 67). Kaye ym. (2004) tutkimuksessa ensiapukäynnit liittyivät maksatoksisuuteen (56) ja Chou ym. (2013) tutkimuksessa hypo- ja hyperglykemiaan (52). Kaksi tutkimusta ei raportoinut syytä ensiapupoliklinikkakäynnille (55, 67).

Kuolemantapauksia raportoitiin useissa tutkimuksissa, mutta tutkimuksista ei pysty sanomaan, että kuolemat johtuivat yksiselitteisesti tutkimuksen fluorokinoloneista (53, 56, 58, 60-62, 65-69). Mah ym. (2011) raportoi *Clostridium difficile* -infektiopotilaista viiden prosentin kuolleen tai joutuneen kirurgiseen operaatioon (58).

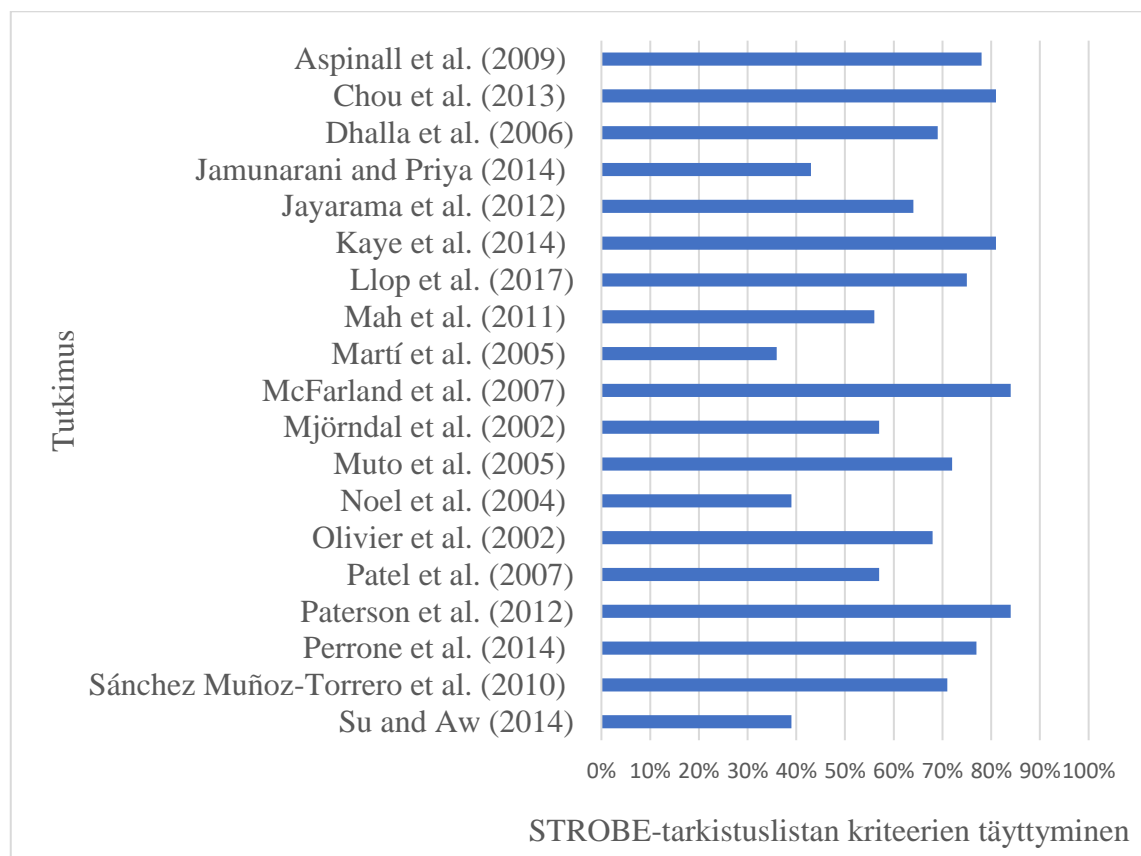
#### 7.4 Kustannukset

Fluorokinolonien haittatapahtumista aiheutuneet kustannukset raportoitiin viidessä tutkimuksessa (57, 61-62, 65, 67). Kustannusten suuruus vaihteli tutkimuksissa merkittävästi, sillä yhden haittatapahtumaepisodin kustannukset vaihtelivat 140 eurosta 18 252 euroon. Suurimmat kustannukset liittyivät *Clostridium difficile* -infektioihin. *C. difficile* -infektion aiheuttaman haittatapahtumaepisodin kustannukset vaihtelivat 3 571 eurosta (62) 18 252 euroon (57). Neljässä tutkimuksessa kustannukset raportoitiin sairaalan näkökulmasta (61-62, 65, 67).

Tarkemmat tulokset haittatapahtumista, terveyspalveluiden käytöstä ja kustannuksista on taulukoitu tutkielman liitteenä olevan artikkelikäsitelmän taulukkoon 2 (Table 2. Health service use and costs associated with FQ-related AEs).

## 7.5 Tutkimusten laadun arviointi

Järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen sisällytettyjen tutkimusten laatua arvioitiin käyttämällä STROBE-tarkistuslistaa (50). Laadun arvioinnin tulokset on esitetty Kuvassa 2. Tutkimusten saama pistemäärän keskiarvo oli 19,7 ja mediaani 20 pistettä (vaihteluväli 10-27) maksimipisteiden ollessa 34. Kun pistemäärä suhteutettiin tarkistuslistan sovellettavien kohtien määrään, tutkimukset täyttivät tarkistuslistan kohdista 65 % (vaihteluväli 36-84). Katsaukseen mukaan otetusta tutkimuksesta ainoastaan kuudessa kuvattiin mahdollisia harhan aiheuttajia (51-53, 56, 60, 66). Vain kahdessa tutkimuksessa perusteltiin tutkimusotoksen kokoa (60, 64). Rahoituksen raportointi puuttui seitsemästä tutkimuksesta (54-55, 59, 63, 65, 68-69). Kaikki kontrolloidut tutkimukset raportoivat rahoituksen, mutta muuten tutkimusasetelma ei vaikuttanut tutkimuksen raportoinnin laatuun.



Kuva 2. Järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen sisällettyjen tutkimusten laadun arviointi

## 8 POHDINTA

### 8.1 Tutkimuksen validiteetti ja reliabiliteetti

Tutkimuksen validiteetti kuvaa sitä, kuinka hyvin tutkimus mittaa tutkittavaa asiaa (70). Se voidaan jakaa sisäiseen ja ulkoiseen validiteettiin. Sisäinen validiteetti kuvaa käytettyjen tutkimusmenetelmien luotettavuutta, kun taas ulkoinen validiteetti kertoo tutkimustulosten yleistettävyydestä.

Tämän tutkimuksen suunnittelussa ja toteutuksessa noudatettiin Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions -kirjan ohjeita, mikä parantaa tutkimuksen sisäistä validiteettia (41). Kirjallisuushaku, tutkimusten valinta ja laadun arviointi suoritettiin näiden ohjeistusten pohjalta. Suositusten mukaisesti kaksi henkilöä kävi itsenäisesti läpi kirjallisuusviitteet, arvioi tutkimusten laadun ja uutti tutkimusten tiedot tiedonkeruulomakkeille. Tutkimuksen sisäistä validiteettia voidaankin pitää hyvänä.

Tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen validiteetin uhkana voidaan pitää mahdollista julkaisuharhaa sekä kokotekstien rajaamista englanninkielisiin artikkeleihin. Julkaisuharhalla tarkoitetaan sitä, että tilastollisesti merkitsevillä ja tutkittavan asian kannalta edullisilla tuloksilla on suurempi todennäköisyys tulla julkaistuksi kuin epäedullisilla tuloksilla (71). Julkaisuharhaa selittää muun muassa se, että on arveltu, että tieteelliset lehdet ovat halukkaampia julkaisemaan tutkimuksia, joissa tulokset ovat positiivisia negatiivisten sijaan. Lisäksi lääketeollisuuden intresseissä voi olla erityisesti sellaisten tutkimusten julkaisu, jotka edistävät lääkkeiden käyttöönottoa. Tässä järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa julkaisuharhaa pyrittiin minimoimaan suorittamalla kirjallisuushaku myös Web of Science -tietokantaan, joka sisältää konferenssiabstrakteja. Näin pyrittiin löytämään julkaisemattomia tutkimuksia. Viitteistä ei kuitenkaan löytynyt aiheen kannalta relevantteja konferenssiabstrakteja, joita ei olisi myöhemmin julkaistu artikkelina. Kielirajauksen vaikutus validiteettiin ei todennäköisesti ole suuri, sillä tutkimukset julkaistaan useimmiten englanniksi.

Tutkimusten vertailtavuuden parantamiseksi tutkimuksissa raportoidut kustannukset muutettiin vuoden 2016 euroiksi. Tutkimuksen yleistettävyyttä rajoittaa kuitenkin erot eri

maiden terveydenhuoltojärjestelmissä sekä kustannustasoissa. Tuloksia kustannuksista voidaankin pitää lähinnä suuntaa antavina. Sen sijaan tulokset terveydenhuoltopalveluiden käytöstä ja sairaalahoitojen pituuksista ovat paremmin yleistettävissä.

Tutkimuksen reliabiliteetti kuvaa sitä, miten luotettavia ja toistettavia tutkimuksen tulokset ovat (70). Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa prosessista pyritään tekemään niin läpinäkyvä, että se on myöhemmin toistettavissa (40). Tämän tutkimuksen reliabiliteettia parantaakin huolella dokumentoitu kirjallisuushaku. Tutkimuksen raportoinnissa käytettiin myös apuna PRISMA-tarkistuslistaa, joka on suunniteltu järjestelmällisille kirjallisuuskatsauksille. Tutkimuksen reliabiliteettia saattaa heikentää laaja kirjallisuushaku, joka tuotti paljon aiheen kannalta epärelevantteja viitteitä. Viitteet käytiin ensin läpi otsikoiden tasolla, mikä saattoi karsia pois aiheeseen kuuluviakin artikkeleita, mikäli artikkelin otsikko ei ollut tarpeeksi informatiivinen. Viitteet käytiin kuitenkin läpi kahden henkilön toimesta, samoin kuin laadun arviointi ja tietojen uuttaminen, mikä vähentää inhimillisen virheen riskiä ja siten parantaa tutkimuksen reliabiliteettia.

## 8.1 Tulosten tarkastelu

Tämän Pro gradu -tutkielman järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää fluorokinolonien haittatapahtumista aiheutuvaa terveystaloudellisten palveluiden käyttöä ja kustannuksia. Fluorokinolonien haittatapahtumien taloudellisia vaikutuksia ei ole aiemmin tutkittu.

Tutkimuksessa esiin tulleet fluorokinolonien haittatapahtumat olivat kaikki sellaisia, mitä oli kirjallisuudessa jo aiemmin raportoitu. Aasiassa tehdyissä tutkimuksissa havaittiin varsinkin ihoon kohdistuvia haittatapahtumia. Etnisyyttä ei korostettu tutkimusten perustiedoissa, mutta sillä saattaa olla merkitystä ihohaittoihin, sillä aiemmin tutkimuksissa on havaittu yhteys karbamatsapiinin käytön ja Stevens-Johnsonin oireyhtymän (SJS) välillä HLA B\*1502 -antigeenin omaavilla potilailla (72). Tätä antigeeniä esiintyy erityisesti aasialaisilla. Mielenkiintoista onkin, pystytäänkö tulevaisuudessa myös muita haittatapahtumia yhdistämään tiettyihin antigeeneihin.

Terveyspalveluista varsinkin sairaalahoidon tiedetään aiheuttavan merkittäviä kustannuksia (73). Haittatapahtumien kustannuksista 77 prosenttia johtuu sairaalahoidoista. Tässäkin tutkimuksessa pääosa raportoiduista terveyspalveluiden käytöistä koski sairaalahoitoa. Yhtään tutkimusta, jossa olisi tutkittu haittatapahtumien vaikutusta perusterveydenhuollolle, ei kirjallisuushaussa löytynyt. Todennäköisesti suuri osa lääkkeiden haittatapahtumista kuitenkin diagnosoidaan ja hoidetaan perusterveydenhuollossa, vaikkakin suurimmat kustannukset muodostuvatkin sairaalahoidosta.

Haittatapahtumien kustannukset vaihtelivat tässä tutkimuksessa 140 eurosta 18 252 euroon. *Clostridium difficile* -infektiot aiheuttivat pisimmät sairaalahoitajaksot ja suurimmat kustannukset. Tulevaisuudessa *C. difficile* -infektoiden hoito on todennäköisesti entistä hankalampaa ja kalliimpaa, sillä uusi *C. difficile* -kanta (PCR ribotyyppi 027) on yleistynyt (74). Kyseinen kanta tuottaa moninkertaisen määrän toksiineja aiempiin tavanomaisiin kantoihin nähden aiheuttaen rajun taudin. Kanta on myös vastustuskykyinen monille antibiooteille.

Tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen perusteella nor- ja ofloksasiinin haittatapahtumiin näyttäisi liittyvän vähiten terveyspalvelujen käyttöä ja kustannuksia. Levo- ja siprofloksasiini aiheuttivat tässä tutkimuksessa eniten haittatapahtumia, terveyspalveluiden käyttöä ja kustannuksia. Tuloksia on kuitenkin tarkasteltava varauksella, sillä levo- ja siprofloksasiini olivat mukana 12 tutkimuksessa, kun taas norfloksasiini esiintyi vain yhdessä tutkimuksessa. Ofloksasiinin käyttöön liittyi keskushermosto- ja ihohaittoja, mutta tämänkään lääkeaineen kohdalla tuloksista ei voi vetää liian suuria päätelmiä, sillä tutkimusten otoskoot olivat pieniä ja haittatapahtumat yksittäisiä. Moksifloksasiinilla esiintyi vähemmän haittatapahtumia kuin sipro- ja levofloksasiinilla tutkimuksissa, joissa oli mukana useampi fluorokinoloni.

Katsaukseen sisälletyt tutkimukset ovat kaikki havainnoivia, vaikkei kirjallisuushakua rajattukaan pelkästään niihin. Havainnoivat tutkimukset ovatkin satunnaistettuja kliinisiä kokeita parempia tutkimaan lääkkeiden harvinaisia haittatapahtumia (13). Yhdenkään tähän katsaukseen sisälletyn tutkimuksen alkuperäisenä tavoitteena ei kuitenkaan ollut tutkia haittatapahtumien taloudellisia vaikutuksia. Tämä osoittaa, kuinka vähäistä

haittatapahtumien taloudellisten vaikutusten tutkiminen on. Tulevaisuudessa tulisikin miettiä, kuinka kyseistä tutkimusta saataisiin lisättyä.

Tutkimusten tavoitteiden ollessa muualla kuin haittatapahtumien taloudellisissa vaikutuksissa, haittatapahtumien, terveystaloudellisuuden käytön ja kustannusten raportointi oli tutkimuksissa puutteellista. Llop (2017) työryhmineen raportoi tutkimuksessa haittatapahtumat hyvin yleisellä tasolla ”keskushermosto-oireiksi” tai ”ihoreaktioiksi”, eikä eritellyt niitä täsmällisemmin, esimerkiksi päänsäryksi tai kouristuskohtauksiksi (57). Näin ollen haittatapahtumien vakavuusasteita ei voinut arvioida. Kahdessa tutkimuksessa haittatapahtumia ei yksilöity ollenkaan (55, 67).

Sairaalahoidon osalta vain 10 tutkimuksessa raportoitiin sairaalahoidon pituus, ja vain McFarland (2007) ym. eritteli tehohoitoa tarvinneet potilaat (60). Muissa tutkimuksissa sairaalahoidon osalta ei raportoitu hoitavaa osastoa. Sairaalapäivien yksikkökustannukset kuitenkin vaihtelevat osastoittain, joten tulevaisuudessa olisi tärkeää, että sairaalahoidon raportoitaisiin tutkimuksissa mahdollisimman yksityiskohtaisesti.

Myös kustannusten raportointi oli vajavaista. Neljässä tutkimuksessa kustannuksia laskettiin sairaalan näkökulmasta (61-62, 65, 67). Näin ollen haittatapahtumien epäsuoria kustannuksia ei tutkittu. Yhdessä tutkimuksessa näkökulmaa ei raportoitu ollenkaan (57). Perrone (2014) ym. raportoi tutkimuksessaan kustannusten koostuvan ensiapupoliklinikkakäyntien keskimääräisistä kustannuksista sekä sairaalahoidon kustannuksista, jotka laskettiin DRG-potilasryhmittelyjärjestelmän avulla sairaalan tietokannoista (67). Vain suorat kustannukset huomioitiin. Patel ym. (2007) laski haittatapahtumien aiheuttamat kustannukset kertomalla keskimääräiset sairaalahoitopäivät yhden sairaalapäivän hinnalla (65). Laskennassa ei siis huomioitu eri haittatapahtumien hoitojen välisiä eroja. Mjörndal ym. (2002) sen sijaan huomioi tutkimuksessa sen, että sairaalapäivän yksikkökustannukset ovat erilaisia sairaalan eri osastoilla (61). Muiden tutkimusten osalta kustannusten muodostuminen jäi epäselväksi. Eri tutkimusten välillä kustannuksissa oli huomattavaa vaihtelua, joten tuloksia voikin pitää ainoastaan suuntaa antavina. Erot eri maiden kustannustasoissa ja terveydenhuoltojärjestelmissä vaikeuttavat tulosten yleistettävyyttä. Sen sijaan tutkimuksissa ilmenneet terveystaloudellisuuden käytöt ja sairaalajaksojen pituudet ovat paremmin yleistettäviä riippumatta tutkimuksen alkuperämaasta.

Tähän järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen hyväksytyjen tutkimusten laatu oli vaihtelevaa (Kuva 2). Laadun arvioinnissa käytettiin apuna STROBE-tarkistuslistaa (50). Laadultaan heikoin tutkimus täytti vain 36 prosenttia tarkistuslistan kriteereistä (59), kun taas laadultaan parhaimmat täyttivät 84 prosenttisesti tarkistuslistan kriteerit (60, 66). Suurimmat puutteet liittyivät harhan aiheuttajien kuvaamiseen sekä tutkimusotoksen koon perusteluun. Havainnoivat tutkimukset ovat satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia alttiimpia harhan lähteille, mikä tekee harhojen aiheuttajien kuvaamisesta erityisen tärkeää. Seitsemässä tutkimuksessa ei raportoitu tutkimuksen rahoitusta (54-55, 59, 63, 65, 68-69). Rahoituksen raportointi on kuitenkin tärkeää, jotta tutkimuksen riippumattomuutta voidaan arvioida. Kaikki järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen hyväksytyt tutkimukset ovat 2000-luvulta, vaikkei kirjallisuushaussa tutkimusajankohdan suhteen tehtykään rajoituksia. Haittatapahtumien raportoinnin on osoitettu olleen tutkimuksissa aiemmin puutteellista. Kliinisten tutkimusten kohdalla tähän ongelmaan on yritetty puuttua kansainvälisin CONSORT-ohjeistuksin (15). Tulevaisuudessa tutkimuksilta voikin odottaa laadukkaampaa haittatapahtumien raportointia.

Fluorokinolonit ovat laajakirjoisuutensa ja farmakokineettisten ominaisuuksiensa takia laajalti käytettyjä antibiootteja (5-7). Haittatapahtumien kustannuksia laskettaessa on muistettava, että lääkehoidossa on aina suhteutettava hoidon aiheuttamat haitat hoidon avulla saavutettaviin terveyshyötyihin. Vakavien tautien hoidossa käytettäville lääkkeille hyväksytään yleensä enemmän haittatapahtumia. Infektioiden hoidossa antibioottiresistenssi on jo maailmanlaajuinen ongelma (29). Bakteerit ovat kehittäneet vastustuskykyisiä kantoja nykyisiä antibiootteja vastaan. Tämän lisäksi uusia antibiootteja on viime vuosina tullut myyntiin vain vähän. Tulevaisuudessa voikin olla, että antibioottivaihtoehtojen vähentyessä resistenssin seurauksena fluorokinolonien osalta on vain siedettävä enemmän haittatapahtumia, mikäli ne edelleen tehoavat taudinaiheuttajiin. Tällöin myös haittatapahtumien hoidosta syntyvät kustannukset on vain hyväksyttävä.

Tämä järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus rajattiin aikuisväestöön, sillä fluorokinolonien systeemistä käyttöä lapsilla on rajattu epäiltyjen tuki- ja liikuntaelimestöön kohdistuvien haittatapahtumien vuoksi (75). Fluorokinoloneja suositellaankin käytettäväksi lapsilla vain infektioissa, joiden hoitoon ei ole toista yhtä tehokasta antibioottia. Tämän rajoituksen

takia tutkimusten valintavaiheessa poissuljettiin muutama muuten relevantti artikkeli. Jos näyttö fluorokinolonien turvallisuudesta lapsilla tulevaisuudessa paranee ja käyttö yleistyy, tulisi tämäkin järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus päivittää koskemaan myös lapsia.

## 9 JOHTOPÄÄTÖKSET JA JATKOTUTKIMUSHAASTEET

Vaikka osa fluorokinolonien haittatapahtumista on harvinaisina, varsinkin vakavilla haittatapahtumilla voi olla merkittäviä taloudellisia vaikutuksia terveysvaikutusten lisäksi. Fluorokinolonien haittatapahtumien vaikutuksesta terveyspalveluiden käyttöön ja kustannuksista tarvitaan kuitenkin huolellisemmin suunniteltua lisätutkimusta. Haittatapahtumien taloudellisista vaikutuksista tarvitaan myös yksityiskohtaisempaa raportointia. Myös muiden antibioottien kohdalla tulisi tehdä vastaavanlaista tutkimusta. Tällöin eri antibioottiryhmien haittatapahtumien taloudellisia vaikutuksia olisi mahdollista verrata toisiinsa.



## KIRJALLISUUSLUETTELO

1. Beringer PM, Wong-Beringer A, Rho JP: Economic aspects of antibacterial adverse effects. *Pharmacoeconomics* 13: 35-49, 1998
2. Hohl CM, Nosyk B, Kuramoto L, Zed PJ, Brubacher JR, Abu-Laban RB, Sheps SB, Sobolev B: Outcomes of emergency department patients presenting with adverse drug events. *Ann Emerg Med* 3:270-280, 2011
3. Sultana J, Cutroneo P, Trifiró G: Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother* 4:73-77, 2013
4. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanchap MA: Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: A review of recent observational studies. *Drug Saf* 38: 437-453, 2015
5. Emmerson AM, Jones AM: The quinolones: decades of development and use. *J Antimicrob Chemother* 51: S13-S20, 2003
6. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, Laxminarayan R: Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 14: 742-750, 2014
7. Bolon MK: The newer fluoroquinolones. *Infect Dis Clin N Am* 23:1027-1051, 2009
8. European Medicines Agency (EMA). EMA to review persistence of side effects known to occur with quinolone and fluoroquinolone antibiotics, 2017. Saatavilla Internetissä (viitattu 4.5.2017):  
[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Quinolones\\_and\\_fluoroquinolones\\_containing\\_medicinal\\_products/human\\_referral\\_prac\\_000065.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Quinolones_and_fluoroquinolones_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000065.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)
9. World Health Organization (WHO), 2017a. Definitions – World Health Organization. Saatavilla Internetissä (viitattu 10.6.2017):  
[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/trainingcourses/definitions.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/definitions.pdf)
10. Stakes ja Lääkehoidon kehittämiskeskus ROHTO. Potilasturvallisuussanasto, lääkehoidon turvallisuussanasto. 19.12.2007. Saatavilla internetissä (viitattu 5.11.2017):  
[https://www.thl.fi/documents/10531/102913/potilasturvallisuuden\\_sanasto\\_071209.pdf](https://www.thl.fi/documents/10531/102913/potilasturvallisuuden_sanasto_071209.pdf)

11. Edwards IR, Aronson JK: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 356: 1255-1259, 2000
12. Lisby M, Nielsen LP, Brock B, Mainz J: How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics. *Int J Qual Health Care* 22: 507-518, 2010
13. Yang W, Zilov A, Soewondo P, Bech OM, Sekkal F, Home PD: Observational studies: going beyond the boundaries of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 88: S3-S9, 2010
14. Pitrou I, Boutron I, Ahmad N, Ravaud P: Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 19: 1756-1761, 2009
15. Schulz KF, Altman DG, Moher D: CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med* 152: 1-7, 2010
16. World Health Organization (WHO), 2002. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Saatavilla Internetissä (viitattu 29.10.2017): <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>
17. World Health Organization (WHO), 2017b. Health topics. Health services. Saatavilla Internetissä (viitattu 10.6.2017): [http://www.who.int/topics/health\\_services/en](http://www.who.int/topics/health_services/en)
18. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, Criegee-Rieck M, Tegeder I, Schneider HT, Hahn EG, Levy M, Brune K, Geisslinger G: Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalization. Computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Safety* 22: 161-168, 2000
19. Lacoste-Roussillon C, Poyanne P, Haramburu F, Miremont G, Bégaud B: Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: A prospective study. *Clin Pharmacol Ther* 69: 458-462, 2001
20. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégaud B: Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 43: 177-181, 1997
21. Sintonen H, Pekurinen M: Terveystaloustiede. 1.-2. painos. WSOY Oppimateriaalit Oy, Helsinki 2006

22. Sintonen H: Taloudellinen arviointi. Kirjassa: Menetelmien arviointi terveydenhuollossa, s. 90-115, 1. painos. Toim. Mäkelä M, Kaila M, Lampe K, Teikari M. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2007
23. Batel Marques F, Penedones A, Mendes D, Alves C: A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. *CEOR* 8: 413-426, 2016
24. Drlica K, Zhao X: DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 61: 377-392, 1997
25. King DE, Malone R, Lilley SH: New classification and update on the quinolone antibiotics. *Am Fam Physician* 61: 2741-2748, 2000
26. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Kinoloni- ja fluorokinoloni-antibioottien pitkäaikaishaittojen arviointi alkaa. Saatavissa Internetissä (viitattu 1.5.2017): <http://www.fimea.fi/-/kinoloni-ja-fluorokinoloni-antibioottien-pitkaaikaishaittojen-arviointi-alkaa>
27. Kalliokoski A: Fluorokinolonien kulutuksessa on sairaanhoitopiirien välisiä eroja. *Sic! – verkkolehti* 3/2014. Saatavissa Internetissä (viitattu 7.5.2017): [http://sic.fimea.fi/3\\_2014/fluorokinolonien\\_kulutuksessa\\_on](http://sic.fimea.fi/3_2014/fluorokinolonien_kulutuksessa_on)
28. FDA, Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects, 2017. Saatavissa Internetissä (viitattu 4.5.2017): [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm)
29. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, Vlieghe E, Hara GL, Gould IA, Goossens H, Greko C, So AD, Bigdeli M, Tomson G, Woodhouse W, Ombaka E, Peralta AQ, Qamar FN, Mir F, Kariuki S, Bhutta ZA, Coates A, Bergstrom R, Wright GD, Brown ED, Cars O: Antibiotic resistance – the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 13: 1057-1098, 2013
30. Owens RC Jr, Ambrose PG: Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Inf Dis* 41: S144-157, 2005
31. Mandell L, Tillotson G: Safety of fluoroquinolones: An update. *Can J Infect Dis* 13: 54-61, 2002
32. Andriole VT: The quinolones: past, present, and future. *Clin Inf Dis* 41: S113-119, 2005

33. Smith KM, Lomaestro BM: What role do fluoroquinolone antimicrobial agents play in cardiac dysfunction and altered glycemic control? *J Pharm Pract* 16: 349-360, 2003
34. Liu HH: Safety profile of the fluoroquinolones. *Drug Saf* 33: 353-369, 2010
35. Lammintausta K, Alanko K: Lääkeaineiden aiheuttamat ihoreaktiot. *Duodecim* 127: 448-456, 2011
36. Stahlmann R: Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicol Lett* 127: 269-277, 2002
37. Lumio J: Clostridium difficile -bakteerin aiheuttama ripuli (antibioottiripuli). Lääkärikirja Duodecim, 19.9.2017. Saatavilla Internetissä (viitattu 23.10.2017): [http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00806&p\\_hakusana=clostridium](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00806&p_hakusana=clostridium)
38. Palonen R, Palva E, Laitinen K, Särkämö J, Gylling H: Lääkevalmisteiden tavallisimmat haittavaikutukset Suomessa. *Suomen Lääkärilehti* 63: 2499-2504, 2008
39. Karonen T, Sommarberg L: Lääkkeiden haittavaikutusilmoitukset vuonna 2015. *Sic!* 3: 54-56, 2016
40. Mäkelä M: Johdanto. Kirjassa: Menetelmien arviointi terveydenhuollossa, s. 10-21, 1. painos. Toim. Mäkelä M, Kaila M, Lampe K, Teikari M. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2007
41. Higgins JTP, Green S (toim.): Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Saatavilla Internetissä (viitattu 20.10.2017): <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
42. Autti-Rämö I, Grahns R: Kirjallisuushaku. Kirjassa: Menetelmien arviointi terveydenhuollossa, s. 46-61, 1. painos. Toim. Mäkelä M, Kaila M, Lampe K, Teikari M. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2007
43. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J: Chapter 6: Searching for studies. Kirjassa: Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Higgins JTP, Green S (toim.). Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Saatavilla Internetissä (viitattu 20.10.2017): <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
44. Kaila M, Kuoppala J, Mäkelä M: Tutkimustiedon kriittinen arviointi. Kirjassa: Menetelmien arviointi terveydenhuollossa, s. 62-81, 1. painos. Toim. Mäkelä M, Kaila M, Lampe K, Teikari M. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2007

45. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC: Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Kirjassa: Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Higgins JPT, Green S (toim.). Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Saatavilla Internetissä (viitattu 20.10.2017): <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
46. Higgins JPT, Deeks JJ: Chapter 7: Selecting studies and collecting data. Kirjassa: Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Higgins JPT, Green S (toim.). Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Saatavilla Internetissä (viitattu 20.10.2017): <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
47. PRISMA Statement. PRISMA Checklist, 2015. Saatavilla Internetissä (viitattu 28.10.2017): <http://www.prisma-statement.org/>
48. Euroopan keskuspankki. Statistical Data Warehouse. Euro foreign exchange reference rates, 2017. Saatavilla Internetissä (viitattu 15.11.2017): [https://www.ecb.europa.eu/stats/policy\\_and\\_exchange\\_rates/euro\\_reference\\_exchange\\_rates/html/index.en.html](https://www.ecb.europa.eu/stats/policy_and_exchange_rates/euro_reference_exchange_rates/html/index.en.html)
49. Tilastokeskus. Rahanarvokerroin 1860-2016, 2017. Saatavilla Internetissä (viitattu 14.11.2017): [http://www.stat.fi/til/khi/2016/khi\\_2016\\_2017-01-13\\_tau\\_001.html](http://www.stat.fi/til/khi/2016/khi_2016_2017-01-13_tau_001.html)
50. STROBE Statement. STROBE checklists, 2007. Saatavilla Internetissä (viitattu 27.10.2017): <https://www.strobe-statement.org/?id=available-checklists>
51. Aspinall SL, Good CB, Jiang R, McCarren M, Dong D, Cunningham FE: Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? Clin Infect Dis 49: 402-408, 2009
52. Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS: Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. Clin Infect Dis 57: 971-980, 2013
53. Dhalla IA, Mamdani MM, Simor AE, Kopp A, Rochon PA, Juurlink DN: Are broad-spectrum fluoroquinolones more likely to cause Clostridium difficile-associated disease? Antimicrob Agents Chemother 50: 3216-3219, 2006
54. Jamunarani R, Priya M: Analysis of adverse drug reaction related hospital admissions and common challenges encountered in ADR reporting in a tertiary care teaching hospital. Asian J Pharm Clin Res 7: S141-143, 2014
55. Jayarama N, Shiju KS, Prabhakar K: Adverse drug reactions in adults leading to emergency department visits. Int J Pharm Pharm 4: S642-646, 2012

56. Kaye JA, Castellsague J, Bui CL, Calingaert B, McQuay LJ, Riera-Guardia N, Saltus CW, Quinlan S, Holick CN, Wahl PM, Suzart K, Rothman KJ, Wallander MA, Perez-Gutthaus S: Risk of acute liver injury associated with the use of moxifloxacin and other oral antimicrobials: a retrospective, population-based cohort study. *Pharmacotherapy* 34: 336-349, 2014
57. Llop CJ, Tuttle E, Tillotson GS, LaPlante K, File TMJ: Antibiotic treatment patterns, costs, and resource utilization among patients with community acquired pneumonia: a US cohort study. *Hosp Pract* 45: 1-8, 2017
58. Mah ND, Ahern JW, Terhune CJ, Alston WK: Interaction of age and levofloxacin exposure on the incidence of clostridium difficile infection. *Infect Dis Clin Pract* 19: 262-264, 2011
59. Martí L, Del Olmo JA, Tosca J, Ornia E, Garcia-Torres ML, Serra MA, Rodriguez SF, Lluch P, Escudero A, Rodrigo JM: Clinical evaluation of drug-induced hepatitis. *Rev Esp Enfermedades Dig* 97: 258-265, 2005
60. McFarland L V, Clarridge JE, Beneda HW, Raugi GJ: Fluoroquinolone use and risk factors for Clostridium difficile-associated disease within a Veterans Administration health care system. *Clin Infect Dis* 45: 1141-1151, 2007
61. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm BE, Wahlin A, Dahlqvist R: Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 11: 65-72, 2002
62. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri KN, Posey K, Roberts T, Croyle K, Krystofiak S, Patel-Brown S, Pasculle W, Paterson DL, Saul M, Harrison LH: A large outbreak of Clostridium difficile-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26: 273-280, 2005
63. Noel MV, Sushma M, Guido S: Cutaneous adverse drug reactions in hospitalized patients in a tertiary care center. *Indian J Pharmacol* 36: 292-295, 2004
64. Olivier P, Boulbés O, Tubery M, Lauque D, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M: Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: A study in a French emergency department. *Drug Saf* 25: 1035-1044, 2002
65. Patel K, Kedia M, Bajpai D, Mehta S, Kshirsagar N, Gogtay N: Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral centre: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol* 7: 8, 2007

66. Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, Juurlink DN: Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *C Can Med Assoc J* 184: 1565-1570, 2012
67. Perrone V, Conti V, Venegoni M, Scotto S, Esposti LD, Sangiorgi D, Prestini L, Radice S, Clementi E, Vighi G: Seriousness, preventability, and burden impact of reported adverse drug reactions in Lombardy emergency departments: A retrospective 2-year characterization. *Clin Outcomes Res* 6: 505-514, 2014
68. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, Del Carmen Fernández Capitan M, Pacheco N, Vicente L, Chirón JL, Trejo S, Zamorano J, Lorenzo Hernandez A: Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 66: 1257-1264, 2010
69. Su P, Aw CWD: Severe cutaneous adverse reactions in a local hospital setting: A 5-year retrospective study. *Int J Dermatol* 53: 1339-1345, 2014
70. Metsämuuronen J (toim.): Laadullisen tutkimuksen käsikirja. e-kirja 1. painos. International Methelp Oy, Helsinki 2011
71. Rannanheimo P, Kiviniemi V: Kaikki kiiltävä ei ole kultaa – julkaisuharha ja valikoiva raportointi lääketutkimuksissa. *Sic!* 2: 34-36, 2014
72. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY, Chen YT: A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 428: 486, 2004
73. Magdelijns FJH, Stassen PM, Stehouwer CDA, Pijpers E: Direct health care costs of hospital admissions due to adverse events in the Netherlands. *Eur J Public Health* 24: 1028-1033, 2014
74. Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A, Haider S: Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect* 81: 1-14, 2012
75. Principi N, Esposito S: Appropriate use of fluoroquinolones in children. *Int J Antimicrob Agents* 45: 341-346, 2015

## Fluoroquinolone-related Adverse Events Resulting in Health Service Use and Costs: A Systematic Review

Kuula LSM<sup>1</sup>, Viljema KM<sup>1</sup>, Backman JT<sup>2</sup>, Blom M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, University of Helsinki, Helsinki, Finland, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

### Abstract

#### Background and Objectives

Adverse events (AEs) associated with the use of fluoroquinolone antimicrobials include *Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD), liver injury and seizures. Yet the economic impact of these AEs is seldom acknowledged. The aim of this review was to identify health service use and subsequent costs associated with ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin and ofloxacin -related AEs.

#### Methods

A literature search covering Medline, SCOPUS, Cinahl, Web of Science and Cochrane Library was performed in April 2017. Two independent reviewers systematically extracted the data and assessed the quality of the included studies. All costs were converted to 2016 euro in order to improve comparability.

#### Results

Of the 5,687 references found in the literature search, 19 observational studies, of which 5 were case-controlled, fulfilled the inclusion criteria. Hospitalization was an AE-related health service use outcome in 17 studies. Length of hospital stay associated with AEs varied between <5 – 45 days. The estimated cost of an AE episode ranged between 140 and 18,252 €. CDAD was associated with the longest stays in hospital. However, a mere 10 studies reported AE-related length of stays and only 5 evaluated costs associated with AEs.

#### Conclusions

Because of the wide clinical use of fluoroquinolones, in particular serious fluoroquinolone-related AEs can have substantial economic implications, in addition to imposing potentially devastating health complications for patients. Further measures are required to prevent and reduce health service use and costs associated with fluoroquinolone-related AEs. Equally, better-quality reporting and additional published data on health service use and costs associated with AEs are needed.

### Introduction

Fluoroquinolones (FQs) are counted among broad-spectrum antimicrobials and are used to treat genitourinary, respiratory, gastrointestinal, skin and soft tissue infections.[1] Their mechanism of action is based on the drugs' ability to inhibit DNA gyrase and topoisomerase IV, and thus, DNA synthesis[2]. FQs are generally well tolerated antimicrobials: the discontinuation of treatment due to AEs is required in fewer than five percent of consumption.[3] The most common AEs are mild and reversible, such as diarrhea, nausea and headaches. However, FQs are also associated with more serious AEs, including *Clostridium difficile* infections, prolonged QT interval, tendinitis and tendon rupture, dysglycemia, hepatic toxicity, phototoxicity, acute renal



failure and serious AEs involving the central nervous system, such as seizures. [4] [1] AEs are defined as medical occurrences temporally associated with the use of a medicinal product, but not necessarily causally related. A serious adverse event, on the other hand, is defined as any untoward medical occurrence that at any dose either results in death, is life threatening, requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization or results in persistent or significant disability or incapacity. [5] In this systematic review, health service use is referred to as services provided to individuals or communities by health service providers for the purpose of promoting, maintaining, monitoring or restoring health. [6] Costs presented in this study comprise resources consumed due to health service use.

FQs have been in clinical use since the 1980s[7] and are globally among the most consumed antimicrobials[8]. The latest warning issued against FQs by the FDA is from December 2016 and advises restricting FQ use for patients with certain uncomplicated infections, such as uncomplicated urinary tract infections, unless they lack other treatment options. FDA-approved FQs are ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin and gemifloxacin.[9] FQs approved in Europe, in addition to those approved in the U.S., comprise cinoxacin, enoxacin, flumequine, lomefloxacin, nalidixic acid, norfloxacin, pefloxacin, pipemidic acid, prulifloxacin and rufloxacin. EMA is currently reviewing long-lasting AEs affecting muscles, joints and the nervous system that have been associated with FQs.[10]

The economic burden of AEs is substantial and in direct relation to current increasing drug utilization. According to previous research, the annual cost of AEs in the U.S. may be as high as 22.9 billion euros. [11] In Europe AEs are considered to contribute to 3.6 percent of hospital admissions, have an impact on 10 percent of inpatients during their hospital admission and are responsible for almost 0.5 percent of inpatient deaths. [12] AEs thus clearly constitute a major clinical issue. Prescribing a drug is always a conflict of benefits set against harms decision, weighing the risk of morbidity and even mortality against adverse outcomes and costs. Unfortunately, the precise effect of drug use is only determined through long-term clinical use after marketing authorization, and subsequent research. Health service use and costs specifically associated with FQ-related AEs have not been evaluated previously.

The aim of our study was to identify health service use and costs associated with ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin and ofloxacin -related AEs.

## **Methods**

### **Literature Search**

A systematic literature search was performed in April 2017 covering Medline, SCOPUS, CINAHL, Web of Science and Cochrane Library. A library information specialist was consulted in forming the search strategies, which consisted of search terms relating to fluoroquinolones, adverse events, health service use and costs. The Web of Science -database search included several conference papers, which could be used to find unpublished literature and reduce publication bias. Finally, literature references of the included articles were sourced to identify potentially relevant articles. The search strategy for Medline can be found in S3.

### **Study Selection**

References identified in the literature search were imported to reference management software (Mendeley) and duplicates were removed. Only references that met previously fixed PICOS (patients, intervention, control, outcome, setting) criteria, were included in the review. Studies with animals, children <16 years, not involving single-agent fluoroquinolones in systemic use, not reporting FQ-related AEs, health service use and/or costs, in addition to studies designed as case reports or case series were excluded from the review. Studies with no English full text were excluded but there were no limitations concerning publication year.

Both reviewers (LK, KV) individually screened the articles based on title and excluded distinctly irrelevant references. Discrepancies were possible to be resolved by a third author (MB). The remaining articles were screened based on abstracts and full texts. The number of identified, included and excluded references are depicted in the flow diagram.

#### Data Collection

The data of the included articles was extracted into two spread sheets (Microsoft Excel). The usefulness of the tables was tested with a few articles, after which some adjustments were made. Both reviewers (LK, KV) filled in both tables independently. The first table contains characteristics of the included studies, such as authors, publication years, aims, patient details, study designs, durations, follow-ups, funding details and publications. The second table summarizes results covering specifics of the fluoroquinolone associated with the adverse event, adverse event types, health service use, length of hospital stay, AE costs and possible fatalities. In order to improve comparability, all the reported costs were converted to euro by using the exchange rate of the European Central Bank and adjusted to the price level of the year 2016 using the value of money index of Statistics Finland.[13][14]

#### Quality Assessment

The quality of the included studies was assessed according to the STROBE checklist for observational studies.[15] The studies were awarded scores, which are presented in percentages. Both reviewers assessed the quality of the included studies independently.

### Results

#### Search Results

In all, 4,454 unique references were identified in the literature search (figure 1). Screening based on titles excluded 4,217 references. 220 full-text articles did either not meet the inclusion criteria (208 studies), were found to be duplicates (8 studies), or lacked an English language full-text (4 studies). After two additional studies were found in literature references, a total of 19 studies were included in this systematic review. The list of the excluded articles is displayed in S4.

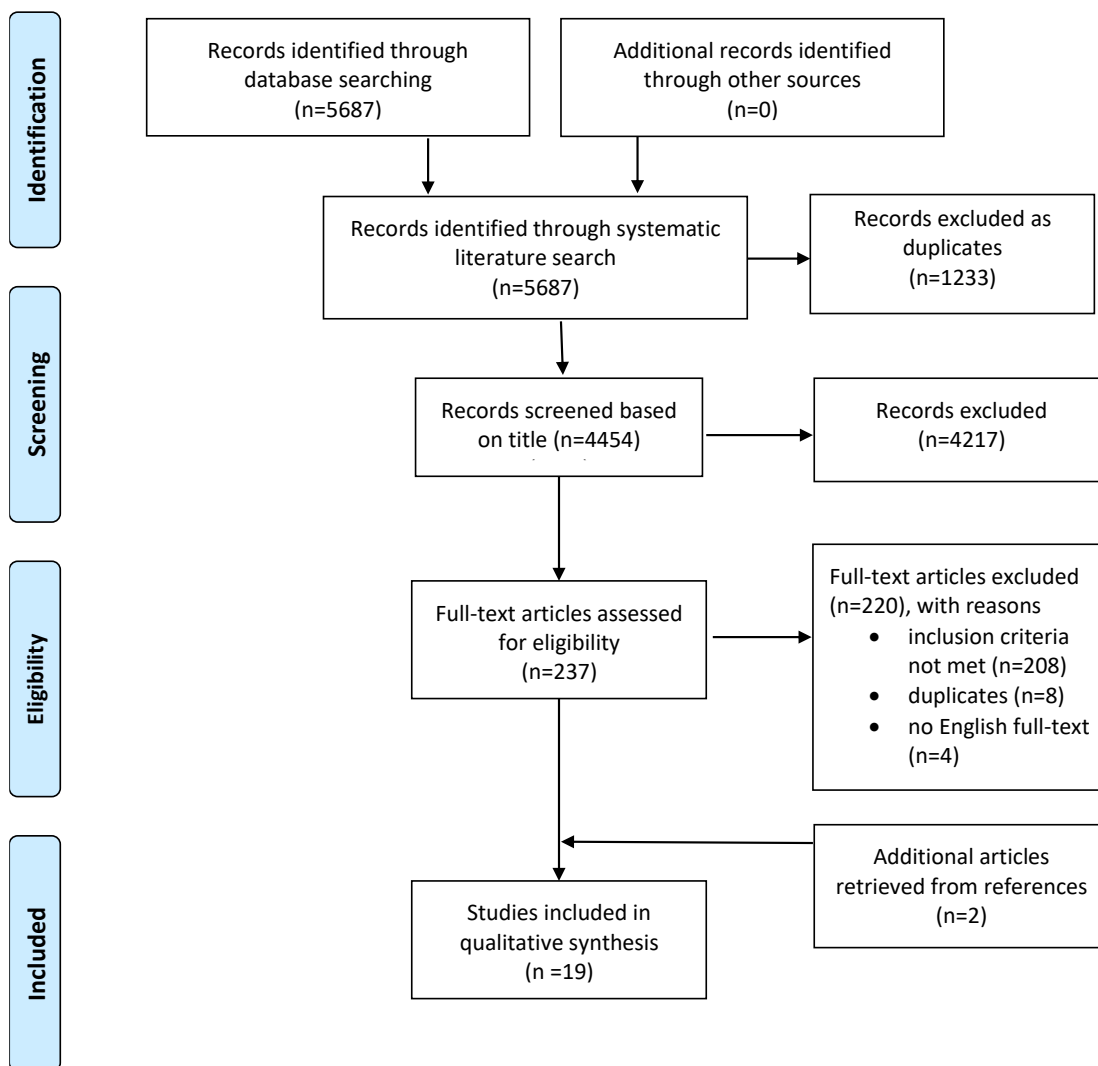


Fig 1. Flow Chart of the Study Selection Process

### Study Characteristics

Of the 19 included observational studies ([16]-[31]), 5 were case-controlled ([16][17][18][19][20]). The studies were published between 2002 and 2017. There were substantial differences in study duration, the length varied from 4 weeks to 22 years. The total sample size of the included studies comprised 1,752,544 patients. During the study periods, 33,477 AEs that were identified as FQ-related occurred. 22,704 AEs were associated with levofloxacin, 339 with ciprofloxacin, 2 with norfloxacin, 3 with ofloxacin and 168 with moxifloxacin. The average age of all total sample was 60,8 years and 50,71% were men. Only one study explicitly involved a cohort of patients with comorbidities (diabetes).[21] The characteristics of the included studies are summarized in table 1.

Table 1. Characteristics of the studies included in the current review.

Study, Year of publication, Country	Aim of the Study	Patients	Study design	Study duration	Follow-up to AE	Source of research funding	Journal
<b>Controlled studies</b>							
Dhalla et al. 2006, Canada [16]	To determine if community-acquired CDAD was more strongly associated with gati and moxi than with levo	Cases: Patients (n=96, mean age, years 80, IQR 76-84, male sex 44.8%) with a prescription for levo, moxi, gati or cipro admitted to hospital with a diagnosis of CDAD. Controls: Patients with a prescription for levo, cipro, gati or moxi with no hospitalization involving CDAD (n=941, mean age, years 80, IQR 75-83, male sex 44.3%)	Population-based, nested case-control study	3 years	30 days	Canadian Institutes for Health Research	Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Kaye et al. 2014, USA [17]	To estimate the incidence and relative risk of a hospitalization or emergency visit for noninfectious liver injury in users of eight oral antimicrobials - amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid clarithromycin, cefuroxime, doxycycline, levo, moxi, telithromycin - compared with nonusers of these antimicrobials	Cases: Patients (n=607, mean age, years 56.5, male sex 45%) with or without antimicrobial exposure and subsequent diagnosis indicating noninfectious liver injury. Controls: Patients (n=6070, mean age, years 56.1, male sex 45%) with or without antimicrobial exposure without subsequent diagnosis indicating noninfectious liver injury.	Retrospective observational cohort study with nested case-control analysis	7 years 9 months	30 days and 90 days	Bayer Pharma AG	Pharmacotherapy
McFarland et al. 2007, USA [18]	To test the hypothesis that the increase in CDAD incidence was associated with the formulary change of replacing levo with gati, and to determine CDAD risk	Cases: Inpatients (n=164, mean age, years $\pm$ SD 65.9 (13.4), male sex NR) and outpatients (n=20, mean age, years $\pm$ SD 56.5 (48.5), male sex NR) with CDAD. Controls: inpatients and outpatients without CDAD (n=184,	Retrospective, matched case-control study	Unclear	3 months	The Seattle Epidemiologic Research and Information Center	Clinical Infectious Diseases

	factors for the study population	mean age, years $\pm$ SD NR, male sex NR)					
Muto et al. 2005, USA [19]	To identify risk factors for Clostridium difficile acquisition and characterize the outbreak	Cases: Patients admitted to hospital with CDAD (n=203, median age, years (range) 64 (17-95), male sex 51.2%) Controls: Patients admitted to hospital without CDAD (n=203, median age, years (range) 59 (16-93), male sex 52.2%)	Retrospective case-control study	1 year 4 months	28 days	The National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Infection Control and Hospital Epidemiology
Paterson et al. 2012, Canada [20]	To explore the association of FQ use with subsequent admission to hospital for acute hepatotoxicity	Cases: Patients with no history of liver disease admitted to hospital with acute liver injury, prior use of broad-spectrum antibiotics (n=144, mean age, years $\pm$ SD 77.4 (7.9), male sex 52.8%) Controls: Patients with no acute liver injury subsequent to broad-spectrum antibiotic use (n=1409, mean age, years $\pm$ SD 77.0 (7.5), male sex 52.4%)	Population-based, nested, case-control study	9 years	30 days	The Canadian Institutes of Health Research and The Institute for Clinical Evaluative Sciences	Canadian Medical Association Journal
<b>Uncontrolled studies</b>							
Aspinall et al. 2009, USA [22]	To compare the risk of severe hypo- and hyperglycemia in a cohort of patients treated with gati, cipro, or levo or with a non-FQ antibiotic, azithromycin	Outpatients with a prescription for gati (n=218,748, mean age $\pm$ SD, years 62.9 (13.8), male sex 93.7%), levo (n=457,994, mean age $\pm$ SD, years 63.5 (13.5) male sex 94.2%), cipro (n=197,940, mean age $\pm$ SD, years 62.8 (13.6), male sex 93.7 %) or azithromycin (n=402,566, mean age $\pm$ SD, years 58.2 (14.7), male sex 89.5%)	Retrospective inception cohort study	5 years	15 days	The Veterans Affairs Center for Medication Safety	Clinical Infectious Diseases

Chou et al. 2013, Taiwan [21]	To assess the risk of severe dysglycemia among diabetic patients who received different FQ	Diabetic patients with new prescriptions for oral cipro (n=12,564, mean age $\pm$ SD, years 66.4 (13.2), male sex 42.2%), levo (n=11,766, mean age $\pm$ SD, years 67.0 (12.8), male sex 48.4%), moxi (n=4,221, mean age $\pm$ SD, years 67.6 (13.0), male sex 57.1%), second-generation cephalosporins (n=20,317, mean age $\pm$ SD, years 62.4 (14.2), male sex 41.7%) or macrolides (n=29,565, mean age $\pm$ SD, years 62.4 (12.6), male sex 52.0%)	Population-based inception cohort study	1 year 11 months	30 days	The Taiwan Department of Health	Clinical Infectious Diseases
Jamunarani and Priya 2014, India [23]	To see the clinical spectrum of ADR related hospital admissions in a tertiary care hospital, to establish a causal link between the drug and reaction, and to identify common challenges encountered in ADR collection process and methods to promote ADR reporting	Patients hospitalized due to ADRs (n=33, mean age NR, male sex 45.5%)	Cross sectional analytical study	1 year 1 month	NA	NR	Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research
Jayarama et al. 2012, India [24]	To determine the frequency, preventability and severity of ADEs resulting in ED visits	Patients (n=50) presenting to the ED with ADR, age 20-79, 60% > 50 years, male sex 42%	Prospective observational study	1 year	NA	NR	International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
Llop et al. 2017, USA* [25]	To investigate real-world outcomes and costs associated with the use of current guideline-recommended antimicrobial treatments for CAP in both the outpatient and inpatient settings	Outpatients (n=165,768, age, years $53.1 \pm 16.4$ , male sex 51.0%) diagnosed with CAP and treated with FQ, macrolide (n=169,335, age, years $47.4 \pm 16.8$ , male sex 48.0%) or beta-lactam (n=36,702, age, years $51.7 \pm 18.1$ , male sex 49.1%)	Claims-based retrospective study	6 years	30 days	Cempra Pharmaceuticals	Hospital Practice

Mah et al. 2011, USA [26]	To examine how age and levo exposure influence the absolute risk of CDI in an academic medical center	Patients exposed to levo (n=2636, age 20-99 years, male sex % NR) or ceftriaxone (n=1267, age 20-99 years, male sex % NR)	Retrospective cohort study	2 years	30 days	No funding to disclose	Infectious Diseases in Clinical Practice
Martí et al. 2005, Spain [27]	To ascertain the epidemiological characteristics, clinical symptoms, and evolution of drug-induced hepatitis over 22 years	Inpatients and outpatients with a diagnosis of drug-induced hepatitis (n=61, mean age, years $\pm$ SD 52.4 (17), male sex 42.6%)	Retrospective observational study and prospective study	22 years	NA	NR	Revista Española de Enfermedades Digestivas
Mjörndal et al. 2002, Sweden [28]	To determine the occurrence and pattern of ADRs as a cause for acute admission into a clinic of internal medicine	Patients (n=82, median age, years (range) 74 (21-92), male sex 46.3%) admitted to hospital due to ADR compared with patients (n=587, median age, years (range) 72 (19-97), male sex 49.1%) admitted to hospital due to other causes	Prospective study	36 weeks	NA	The Federation of Swedish County Councils	Pharmacoepidemiology and Drug Safety
Noel et al. 2004, India [29]	To evaluate the clinical spectrum of all cutaneous ADRs over one year in hospitalized patients in the Department of Dermatology and the establish the causal link between the suspected drug and the reaction by using the WHO causality definitions	Patients admitted to the Department of Dermatology diagnosed with cutaneous ADRs (n=56, mean age unclear, male sex 50%)	Prospective hospital-based study	1 year	NA	NR	Indian Journal of Pharmacology
Olivier et al. 2002, France [30]	To assess the incidence and the preventability of ADR-related admissions and to assess the feasibility of a wider use of a preventability scale in clinical practice	Patients presenting to an ED with a suspected ADR (n=41, mean age, years $\pm$ SD 58 (22.2), male sex 54%) compared with patients presenting to an ED for other reasons than suspected ADR (n=630, mean age, years $\pm$ SD 55.6 (22.5), male sex 55%)	Prospective pharmacovigilance study	4 weeks	NA	No funding to disclose	Drug Safety

Patel et al. 2007, India [31]	To evaluate the prevalence of patients presenting with ADRs to the ED and to assess the causality, avoidability, and severity of ADRs. The study also aimed to determine the economic burden of ADRs from a hospital perspective.	Patients (n=265, mean age, years 40, male sex % unclear) admitted to ED due to ADRs.	Prospective observational study	6 weeks	NA	NR	BMC Clinical Pharmacology
Perrone et al. 2014, Italy [32]	To determine the prevalence, preventability, seriousness requiring hospitalization, subsequent 30-day mortality, and economic impact of ADRs presenting to multiple EDs serving a large proportion of the Lombardy region over a 2-year period	Patients (n=8,862) presenting to the ED with ADR (mean age, years± SD 55.9 (24.3), male sex 44.3%)	Retrospective cohort study	2 years	NA	Regional Pharmacovigilance Centre of Lombardy, Italian Medicines Agency (AIFA)	Clinicoeconomics and Outcomes Research
Sánchez Muñoz-Torrero et al. 2010, Spain [33]	To assess the prevalence of ADRs in the internal medicine wards of two teaching hospitals, identify the most common ADRs, the principal medications involved, and determine the risk factors implicated in the occurrence of such ADRs	Patients admitted to hospital with ADRs (n= 126, median age, years (range) 69 (16-97), male sex 47%) compared with patients admitted to hospital without ADRs (n=279, median age, years (range) 67 (15-102), male sex 54%)	Prospective observational study	10 weeks	NA	NR	European Journal of Clinical Pharmacology
Su and Aw 2014, Singapore [34]	To look at the epidemiology of SCAR in the local setting in Singapore and the underlying characteristics of our patients that may influence the drug reaction seen	Inpatients (n=42), mean age 51.8 years, male sex 50%	Retrospective study	5 years	NA	NR	International Journal of Dermatology



---

AE, adverse event; ADE, adverse drug event; ADR, adverse drug reaction; CAP, community-acquired pneumonia; CDAD, Clostridium difficile-associated disease; CDI, clostridium difficile infection; cipro, ciprofloxacin; ED, emergency department; FQ, fluoroquinolone; gati, gatifloxacin; IQR, interquartile range; levo, levofloxacin; moxi, moxifloxacin; NA, not applicable, NR, not reported; SCAR, severe cutaneous adverse reaction

## Health Service Use

Though the search covered all AEs related to FQs, the AEs depicted in the included studies can mostly be defined as serious, since hospitalization was the most frequently reported AE-related health service use (17 studies [16]-[23][25]-[31][33][34]). Hospitalization was particularly required in all CDAD -cases and serious cutaneous AEs. McFarland et al. provided the most detailed report of health service use relating to CDAD. In the study 30 per cent of CDAD -patients were admitted to an ICU, 2 per cent required surgical intervention and 21 per cent were readmitted to a health care facility [18]. Fatalities were reported in several studies ([16][20][26][28][31]-[34]). However, none of the fatalities were neither exclusively, nor unambiguously associated with FQs. FQ-related cutaneous AEs were highlighted specifically in studies of Asian origin ([23][29][34]).

In addition, ED visits were reported in 4 studies ([17][21][24][32]). Length of hospital stay was reported in 10 studies ([16][18][20][21] [23][28][30][31][33][34]), and varied between <5 and 45 days. Long hospital stays were particularly associated with CDAD.

## Costs

AE-related costs were evaluated and reported in only 5 studies ([19][25][28][31][32]) and the disparity between estimations was significant. The cost of an AE-related episode varied in this systematic review between 140 and 18,252 € and there was also considerable variation among AE episodes within some individual studies. Llop, for example, evaluated the cost of an average FQ-related AE episode to be 4,528±18,252 € [25]. In this systematic review, the highest health care costs were associated with CDAD.

## Differences in Adverse Events According to Various Fluoroquinolones

Levofloxacin[16]-[22][23][25][26][32][33] and ciprofloxacin [16][18]-[22][24][28][29][31][33][34] were the most frequently utilized interventions (table 2), with both being included in 12 studies. In these studies, levofloxacin was associated with various AEs, including dysglycemia, CDAD, liver injury and hepatotoxicity, maculopapular eruption, diarrhea, pseudomembranous colitis, altered mental status, rash and thrush. AEs associated with ciprofloxacin included dysglycemia, CDAD, hepatotoxicity, hepatitis, Stevens-Johnson Syndrome (SJS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), increased prothrombin complex, seizures, diarrhea, rash and fever. Moxifloxacin was included in 4 studies[16][17][20][21] and associated with dysglycemia, CDAD, liver injury and hepatotoxicity. Norfloxacin[27] was present in one study and linked to hepatitis. Ofloxacin use was reported in 5 studies [23][24][29]-[31] and linked to an epileptic seizure, urticarial lesion, fixed drug effect, exfoliative dermatitis, angioedema and photodermatitis (PD).

Norfloxacin and ofloxacin were associated with the least health service use and costs. Conversely, levofloxacin and ciprofloxacin appeared to be connected to the most AEs, health service use and costs. Health service use and and costs associated with FQ-related AEs are depicted in table 2.

Table 2. Health Service Use and Costs Associated with FQ-related AEs.

AE type	Study	Intervention(s) relevant to study	Reported FQ AE	AE occurrence	Fatalities in study associated with any AE	AE-related health service use	Length of hospital stay	AE costs <sup>a</sup>
<b>Dysglycemia</b>	Aspinall et al. (2009) [22]	Levo, cipro	Hypoglycemia: levo n=86, cipro n=19; hyperglycemia: levo n=84, cipro n=23	Incidence per 1,000 patients: Hypoglycemia: levo 0.19 (95% CI 0.15-0.23), cipro 0.10 (0.06-0.15), hyperglycemia: levo 0.18 (0.15-0.23), cipro 0.12 (0.08-0.18)	None reported	Hospitalization	NR	NR
	Chou et al (2013) [21]	Cipro, levo, moxi	Hypoglycemia: cipro n=99, levo n=109, moxi n=42; hyperglycemia: cipro n=50, levo n=46, moxi n=29	Incidence per 1,000 patients: Hypoglycemia: cipro 7.88, levo 9.26, moxi 9.95, hyperglycemia: cipro 3.98, levo 3.91, moxi 6.87	None reported	ED visit or hospitalization	Median, days, hypoglycemia: cipro 15, levo 9, moxi 14; hyperglycemia: cipro 12, levo 10, moxi 13	NR
<b>CDAD</b>	Dhalla et al. (2006)[16]	Levo, cipro, moxi	Levo n=28, cipro n=44, moxi n=16	OR (95% CI): Levo (reference) 1.00, cipro 0.85 (0.52-1.41), moxi 1.18 (0.61-2.27)	N=16 (16,7%)	Hospitalization	Median 12 days (IQR 6-23)	NR
	Mah et al. (2011) [26]	Levo	N=66	2.5%	N=10/202 (5%) died or had a colectomy	Hospitalization	NR	NR

	McFarland et al. (2007) [18]	Levo, cipro	Levo n=33, cipro n=8	Unclear	N=54 (15%)	Hospitalization: 30% required ICU and 21% readmission to a health care facility <1 year after hospital discharge, 2% of patients required gastrointestinal surgery	Total mean days $\pm$ SD 45.2 (6.3)	NR
	Muto et al. (2005) [19]	Levo, cipro	Levo n=120, cipro n=15	Levo OR (95% CI) 2.0 (1.2-3.3)	N=18	Hospitalization	NR	3,571 €/episode, health care costs due to CDAD outbreak 2000-2001 903,407 €
<b>Liver injury or hepatitis</b>	Kaye et al. (2014) [17]	Levo, moxi	Liver injury associated with levo within 30 days of exposure n= 58, moxi n= 30, liver injury associated with levo within 90 days of exposure n=57, moxi n=25, liver failure levo n=5	Liver injury incidence per 100,000 person-years associated with levo within 30 days of exposure 134.3, moxi 116.4, incidence associated with levo within 90 days of exposure 70.9, moxi 52.6	N=32 (5.3%)	Hospitalization, ED visit	NR	NR
	Martí et al. (2005) [27]	Nor	Hepatitis n=2	Unclear	None reported	Hospitalization	NR	NR

	Paterson et al. (2012)[20]	Cipro, levo, moxi	Hepatotoxicity associated with cipro n=67, levo n=28, moxi n=26	Incidence per 100,000 exposures cipro: 6.37, levo: 8.62, moxi: 7.89	N=88 (61.1%)	Hospitalization	Median 8 (IQR 4-16) days	NR
<b>Seizure</b>	Olivier et al. (2002) [30]	Oflo	Epileptic seizure n=1	Unclear	None reported	Hospitalization	10 days	NR
<b>Cutaneous AEs</b>	Jamunarani and Priya (2014) [23]	Levo, oflo	Maculopapular eruption (levo), urticarial lesion (oflo), fixed drug effect (oflo), exfoliative dermatitis (oflo), angioedema (oflo), n=8	Unclear	None reported	Hospitalization	< 5 days 21.2%, 5-20 days 63.6%, > 20 days 15.2%	NR
	Noel et al. (2004) [29]	Cipro, Oflo	SJS (cipro n=1), PD (oflo n=1)	Unclear	None reported	Hospitalization	NR	NR
	Su and Aw (2014)[34]	Cipro	SJS, AGEP n=2	Unclear	N=1	Hospitalization	SJS: 34 days, AGEP: 16 days	NR
<b>Several reported AEs</b>	Llop et al. (2017) *[25]	Levo (68%), other FQ (32%)	Clostridium difficile infection and enterocolitis:122, peripheral neuropathy: 375, tendonitis: 1,326, digestive effects: 5,667, CNS effects: 14,951, skin reactions: 2,516, hepatotoxicity: 543, hematologic toxicity: 6,540	16.2%	None reported	Hospitalization	NR	Unadjusted costs of AE 4,528 € ± 18,252 €

	Mjörndal et al. (2002) [28]	Cipro	Increased prothrombin complex n=1, seizures n=1	Unclear	N=2	Hospitalization	6 (0-30) days	Average cost of treating one person with ADR 2,700 €
	Patel et al. (2007)[31]	Cipro, Oflo	Complex partial seizures, peripheral neuropathy, dystonia, hypersensitivity reaction, tendinitis, dysgeusia; n=unclear	Unclear	N=17 (0.83%)	Hospitalization	Median 5 days (95% CI 5.37-7.11)	Average cost per patient hospitalized 140 €
	Sánchez Muñoz-Torrero et al. (2010) [33]	Levo, cipro	Diarrhea (levo n=17, cipro n=4), pseudomembranous colitis (levo n=2), altered mental status (levo n=1), rash (levo n=1, cipro n=1), thrush (levo n=4), hepatitis (cipro n=1), fever (cipro n=1)	Unclear	N=2 (1,6%)	Hospitalization	Median 18 ±17 days	NR
<b>Non-specified AEs</b>	Jayarama et al. (2012) [24]	Cipro, Oflo	Cipro n=2, oflo n=1	Unclear	None reported	ED visit	NA	NR
	Perrone et al. (2014) [32]	Levo	N=172	Unclear	1,5 %	ED visit	NA	Mean 592 € ± 2,175 € / patient

\* Out-patient analysis; AE, adverse event; AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis; CDAD, clostridium difficile-associated diarrhea; cipro, ciprofloxacin; ED, emergency department; FQ, fluoroquinolone; levo, levofloxacin; moxi, moxifloxacin; nor, norfloxacin; NA, not applicable; NR, not reported; oflo, ofloxacin; OR, odds ratio; SD, standard deviation; SJS, Stevens-Johnson syndrome

<sup>a</sup>All costs converted into 2016 euro

## The Quality of the Included Studies

The results of the quality assessment are illustrated in figure 2. The included studies scored an average 19.74 and median 20 (range 10 and 27) points out of 34 total points. The weighted average rating was 65% (range 36-84%) Though the scores are relatively high, some inadequacies were apparent in reporting. Only 6 studies described efforts to address potential sources of bias ([16][17][18][20][21][22]). 2 studies provided an explanation for the population sample size ([18][30]).

7 studies failed to report the funding of the study ([23][24][27][29][31][33][34]). The controlled observational studies all reported the source of research funding but otherwise there was no difference in the results of the quality assessment regarding study design. The fulfillment of the STROBE checklist items is portrayed in S2.

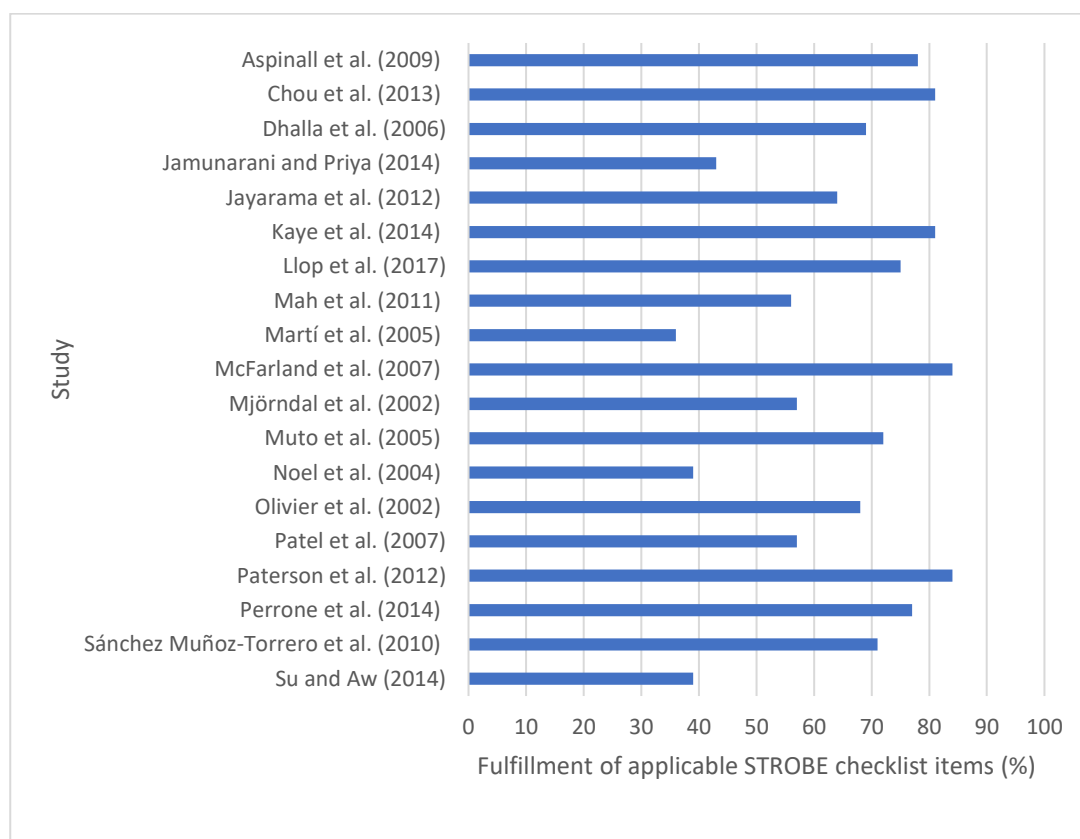


Fig 2. Quality Assessment of the Included Studies.

## Discussion

The aim of this systematic review was to identify health service use and costs associated with FQ-related AEs. To date, research concentrating on costs associated with drug-related AEs remains scarce. As far as we know, the economic impacts of FQ-related AEs have previously not been examined in a systematic review.

There was a substantial amount of heterogeneity among the included studies, which could affect the generalizability of the results. The most variation was associated with population sample sizes ( $n= 33-1,277,248$ ) and study duration (4 weeks – 22 years). Although randomized controlled trials (RCTs) were not excluded from the literature search, all the included studies were observational. Observational studies may

pick up on AEs not observed in RCTs, which might be due to several factors. RCTs frequently exclude patients, who are most vulnerable to AEs, such as the elderly and patients with comorbidities. In addition, sample sizes are in many cases smaller and follow-up periods often shorter in RCTs than in observational studies. In all probability, funding is an issue that can restrict and direct studies concentrating on drug-related AEs. It is worth considering whether pharmaceutical companies could allocate funds into independent AE-research. Of the 19 studies included in the review, 5 were case controlled, in order to explicitly observe risk rates of AEs associated with FQs.

According to prior research by Magdelijns et.al., hospitalizations, in particular long stays in hospital, are considered to be the primary cost drivers in health service use. Hospitalizations were estimated to cause approximately 77% of health care costs associated with AEs in the Netherlands.[35] In this review, hospitalizations and ED visits were the primary health service use outcomes associated with AEs. Information about outpatient visits to primary care facilities was not reported in the included studies, though it is most likely that the vast majority of AEs are diagnosed and treated in primary care. In this review, FQ-related AE-costs varied between 140 and 18,252€ per AE episode. CDAD was associated with the most health service use, longest stays in hospital and, thus, the highest costs. Mean CDAD-related length of stays were up to 45 days. Since the emergence of the epidemic *Clostridium difficile* ribotype 027 clone, CDAD has become more prevalent, severe and more difficult to treat, due to resistance to many antimicrobial agents. [36]

Of the five FQs in this study, levofloxacin was associated with the most reported AEs, health service use, length of hospital stay and costs. Ciprofloxacin was associated with similar AEs, health service use, length of stay and costs as levofloxacin, but with smaller volume. Norfloxacin, on the other hand, was only linked to 2 cases of hepatitis. To compare these various FQs and draw definite conclusions relating to health service use and costs associated with levofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin and ofloxacin would, however, be ill-advised. Levofloxacin and ciprofloxacin were utilized in 12 studies, including extremely large studies, and norfloxacin in only one. Therefore, the quantity of AEs associated with specific FQs reported in the studies is almost certainly related to the utilization of the particular FQ. Previous research has suggested that the safety profile of the FQs included in this systematic review is similar[1].

Ethnicity was not stated in the patient characteristics of the original studies, but may influence the occurrence of FQ-related cutaneous AEs studies with Asian patients. Chung et. al. previously found a strong association with SJS induced by antiepileptic drug carbamazepine and the human leucocyte antigen (HLA)-B\*1502 allele, which seems to be ethnicity-specific for Asians.[37]

The shortage of existing research relating to health service use and costs associated with FQ-related AEs is a limitation of this systematic review. As described in table 1, the aims of the included studies did not involve examining health service use or costs. Therefore, both health service use and costs were reported only briefly in the studies. In the five studies that did report costs ([19][25][28][31][32]), they proved difficult to compare. It is likely that there are considerable differences between countries featured in the included studies. The studies took place around the world, in developing, as well as developed countries. The costs relating to healthcare systems, diagnostic methods and treatment protocols in all probability vary significantly. Certainly, also the severity of the reported FQ-related AEs may also have fluctuated and resulted in diverse health service use and costs. In four studies, costs were evaluated from the perspective of the hospital ([19][28][31][32]). Mjörndal et.al. [28] and Perrone et.al.[32] specifically stated that costs consist of direct health care costs. Nevertheless, the buildup of costs remained unclear in other studies. AE-related costs, when reported, lack sufficient generalizability. Conversely, health service use and length of hospital stay are outcomes that can be more adequately compared and generalized, regardless of the origin of the study.

Other limitations of this systematic review include limiting the literature search to full English language texts. However, the risk of lost key findings is minor due to the paucity of non-English texts excluded from the



review. In addition, we excluded studies with pediatric patients, though inclusion could have led to further information about health service use and costs. However, the use of fluoroquinolones to treat infections in children continues to be limited due to the possible development of severe musculoskeletal disorders, as previously observed in juvenile animal studies.[38]

FQs are considered to be effective broad-spectrum antimicrobials with good pharmacokinetic properties. The discussion concerning costs relating to AEs should take into account the fact that benefits of the drug must be weighed against the risk of AEs. The treatment of serious diseases in all likelihood necessitates acceptance of more serious AEs. With the number of effective antimicrobial agents declining, the use of broad-spectrum antimicrobials, such as FQs, could increase. This, in turn, may well add drug-related AEs, health service use and costs. Due to the lack of new antimicrobial discoveries, these AEs might just have to be tolerated and the growing costs be borne.

## Conclusions

Because of the wide clinical use of FQs, in particular serious fluoroquinolone-related AEs can have substantial economic implications, in addition to imposing potentially long-lasting health complications for patients. Better-quality reporting and additional published data on health service use and costs associated with AEs are both necessary and overdue.

## Funding Statement

The authors have no support or funding to disclose.

## Conflict of Interest

The authors have declared that no conflicting interests exist.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: LK, KV, JB, MB. Performed the experiments: LK, KV, MB. Analyzed the data: LK, KV, MB. Wrote the paper: LK, KV, JB, MB.

## Supplementary Information

S1 Inclusion and Exclusion Criteria

S2 Fulfillment of Items of Quality Assessment

S3 Search Strategy

S4 List of Excluded Articles

S5 PRISMA Checklist

## References

1. Liu HH. Safety Profile of the Fluoroquinolones. *Drug Saf.* 2010;33: 353–369. doi:10.2165/11536360-000000000-00000
2. Drlica K, Zhao X. DNA Gyrase, Topoisomerase IV, and the 4-Quinolones. 1997;61: 377–392.
3. Mandell L, Frcpc M, Tillotson G, Frsm M. Safety of fluoroquinolones: An update. *Can J Infect Dis.* 2002;13: 54–61.
4. Owens RCJ, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* United States; 2005;41 Suppl 2: S144-57. Available:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=15942881>

5. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for good clinical practice E6(R1). ICH Harmon Tripart Guidel. 1996;1996: i-53. doi:10.1056/NEJMp1012246
6. WHO. Terminology-A Glossary of Technical Terms on the Economics and Finance of Health Services. 1998; 1–69.
7. Emmerson AM. The quinolones: decades of development and use. *J Antimicrob Chemother.* 2003; doi:10.1093/jac/dkg208
8. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* 2014; doi:10.1016/S1473-3099(14)70780-7
9. Food and Drug Administration. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. 2016; Available: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM500591.pdf>
10. Ema - European Medicines Agency. EMA to review persistence of side effects known to occur with quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 2017;44: 30–31. Available: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Quinolone\\_fluoroquinolone\\_31/Procedure\\_started/WC500221432.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Quinolone_fluoroquinolone_31/Procedure_started/WC500221432.pdf)
11. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4: 73. doi:10.4103/0976-500X.120957
12. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf.* Springer International Publishing; 2015;38: 437–453. doi:10.1007/s40264-015-0281-0
13. Euro foreign exchange reference rates [Internet]. [cited 15 Nov 2017]. Available: [https://www.ecb.europa.eu/stats/policy\\_and\\_exchange\\_rates/euro\\_reference\\_exchange\\_rates/html/index.en.html](https://www.ecb.europa.eu/stats/policy_and_exchange_rates/euro_reference_exchange_rates/html/index.en.html)
14. Official Statistics of Finland. Value of Money 1860–2016. Database: Consumer price index 2016 Helsinki, Finland: Statistics of Finland; 2016. [Internet]. [cited 15 Nov 2017]. Available: [http://www.stat.fi/til/khi/2016/khi\\_2016\\_2017-01-13\\_tau\\_001.html](http://www.stat.fi/til/khi/2016/khi_2016_2017-01-13_tau_001.html)
15. STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies. Available: [https://strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE\\_checklist\\_v4\\_combined.pdf](https://strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combined.pdf)
16. Dhalla IA, Mamdani MM, Simor AE, Kopp A, Rochon PA, Juurlink DN. Are broad-spectrum fluoroquinolones more likely to cause *Clostridium difficile*-associated disease? *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50: 3216–3219. doi:10.1128/AAC.00592-06
17. Kaye JA, Castellsague J, Bui CL, Calingaert B, McQuay LJ, Riera-Guardia N, et al. Risk of acute liver injury associated with the use of moxifloxacin and other oral antimicrobials: a retrospective, population-based cohort study. *Pharmacotherapy.* United States; 2014;34: 336–349. Available: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=24865821>
18. McFarland L V, Clarridge JE, Beneda HW, Raugi GJ. Fluoroquinolone use and risk factors for *Clostridium difficile*-associated disease within a Veterans Administration health care system. *Clin Infect Dis.* United States; 2007;45: 1141–1151. Available: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=17918075>

19. Muto C, Pokrywka M, Shutt K, AB M, Nouri K, Posey K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol*. United States: Cambridge University Press; 2005;26: 273–280. Available: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=15796280>
20. Paterson J, Mamdani M, Manno M, Juurlink D, Paterson JM, Mamdani MM, et al. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *C Can Med Assoc J*. Institute for Clinical Evaluative Sciences, Toronto, Ontario, Canada: Joule Inc.; 2012;184: 1565–1570. doi:10.1503/cmaj.111823
21. Chou H-W, Wang J-L, Chang C-H, Lee J-J, Shau W-Y, Lai M-S. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis*. United States; 2013;57: 971–980. Available: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=23948133>
22. Aspinall SL, Good CB, Jiang R, McCarren M, Dong D, Cunningham FE. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect?. *Clin Infect Dis*. United States; 2009;49: 402–408. Available: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med6&NEWS=N&AN=19545207>
23. Jamunarani R, Priya M. “Analysis of adverse drug reaction related hospital admissions and common challenges encountered in ADR reporting in a tertiary care teaching hospital.” *Asian J Pharm Clin Res*. 2014;7.
24. Jayarama N, Shiju KS, Prabhakar K. Adverse drug reactions in adults leading to emergency department visits. *Int J Pharm Pharm Sci*. Department of Internal Medicine, Sri Devraj Urs Medical College, Kolar, Karnataka, India; 2012;4: 642–646. Available: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84866319466&partnerID=40&md5=7e0e4e62041effdfaa847f1e5fd44e1a>
25. Llop CJ, Tuttle E, Tillotson GS, LaPlante K, File TMJ. Antibiotic treatment patterns, costs, and resource utilization among patients with community acquired pneumonia: a US cohort study. *Hosp Pract* (1995). England; 2017;45: 1–8. Available: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=28064542>
26. Mah ND, Ahern JW, Terhune CJ, Alston WK. Interaction of age and levofloxacin exposure on the incidence of *clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin Pract*. Fletcher Allen Health Care, University of Vermont College of Medicine, Burlington, VT, United States; 2011;19: 262–264. doi:10.1097/IPC.0b013e31820994a2
27. Martí L, Del Olmo JA, Tosca J, Ornia E, García-Torres ML, Serra MA, et al. Clinical evaluation of drug-induced hepatitis. *Rev Esp Enfermedades Dig*. Hospital Clínico Universitario, Department of Medicine, Universidad de Valencia, Valencia, Spain; 2005;97: 258–265. Available: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-19944383848&partnerID=40&md5=b0799179365094c46752a735def7f034>
28. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm B-E, Wahlin A, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Division of Clinical Pharmacology, University Hospital of Umeå, Sweden; 2002;11: 65–72. doi:10.1002/pds.667
29. Noel M V, Sushma M, Guido S. Cutaneous adverse drug reactions in hospitalized patients in a tertiary care center. *Indian J Pharmacol*. Department of Pharmacology, St. John’s Medical College, Bangalore - 560 034, India; 2004;36: 292–295. Available: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-7444236515&partnerID=40&md5=4d02fc2734078573adee5f2be35b26fd>

30. Olivier P, Boulbés O, Tubery M, Lauque D, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: A study in a French emergency department. *Drug Saf. Department of Clinical Pharmacology, Ctr. Midi-Pyrenees Pharmacovigilance, Toulouse University Hospital, 37 Allées Jules Guesde, Toulouse, France; 2002;25: 1035–1044.* Available: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0036441654&partnerID=40&md5=ed14e7be4fa2497123eae1996969dddc>
31. Patel K, Kedia M, Bajpai D, Mehta S, Kshirsagar N, Gogtay N. Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral centre: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7: 8. doi:10.1186/1472-6904-7-8
32. Perrone V, Conti V, Venegoni M, Scotto S, Esposti LD, Sangiorgi D, et al. Seriousness, preventability, and burden impact of reported adverse drug reactions in Lombardy emergency departments: A retrospective 2-year characterization. *Clin Outcomes Res.* 2014;6. doi:10.2147/CEOR.S71301
33. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, Fernández Capitan MDC, Pacheco N, Vicente L, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol.* Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro de Alcantara, Cáceres 10004, Spain; 2010;66: 1257–1264. doi:10.1007/s00228-010-0866-6
34. Su P, Aw CWD. Severe cutaneous adverse reactions in a local hospital setting: A 5-year retrospective study. *Int J Dermatol.* 2014;53. doi:10.1111/ijd.12118
35. Magdelijns FJH, Stassen PM, Stehouwer CDA, Pijpers E. Direct health care costs of hospital admissions due to adverse events in the Netherlands. *Eur J Public Health.* 2014;24: 1028–1033. Available: <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/cku037>
36. Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A, Haider S. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect.* 2012;81: 1–14. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2012.02.004
37. Chung W-H, Hung S-I, Hong H-S, Hsih M-S, Yang L-C, Ho H-C, et al. Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature.* 2004;428: 486. Available: <http://dx.doi.org/10.1038/428486a>
38. Principi N, Esposito S. Appropriate use of fluoroquinolones in children. *Int J Antimicrob Agents.* Elsevier B.V.; 2015;45: 341–346. doi:10.1016/j.ijantimicag.2015.01.004

## S1. Inclusion and exclusion criteria.

	Inclusion	Exclusion
<b>Patients (P)</b>	Adults ( $\geq 16$ year old patients)	Children ( $<16$ year old patients) Animals
<b>Intervention (I)</b>	Cipro, Levo, Moxi, Nor, Oflo in systemic use	Other intervention FQ as a part of combination therapy or not in systemic use
<b>Control (C)</b>	Other intervention, placebo, none	
<b>Outcome (O)</b>	FQ-related adverse event resulting in health care use and/or costs	No health care use or costs Adverse event due to drug interaction
<b>Study (S)</b>	RCTs, observational studies	Case reports, case series Published only as an abstract No English full-text
Cipro, ciprofloxacin; FQ, fluoroquinolone; Levo, levofloxacin; Moxi, moxifloxacin; Nor, norfloxacin; Oflo, ofloxacin; RCTs, randomized controlled trial		

## S2. Fulfillment of items of quality assessment checklists.

STROBE	Aspinall et al. (2009)	Chou et al (2013)	Dhalla et al. (2006)	Jamunarani and Priya (2014)	Jayarama et al. (2012)	Kaye et al. (2014)	Llop et al. (2017)	Mah et al. (2011)	Martí et al. (2005)	McFarland et al. (2007)	Mjörndal et al. (2002)	Muto et al. (2005)	Noel et al. (2004)	Olivier et al. (2002)	Patel et al. (2007)	Paterson et al. (2012)	Perrone et al. (2014)	Sánchez Muñoz-Torrero et al. (2010)	Su and Aw (2014)
1 a)	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0
1 b)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6 a)	1	1	1	0	NA	1	1	1	NA	1	NA	1	NA	NA	NA	1	1	NA	NA
6 b)	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	1	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
11	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0
12 a)	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0
12 b)	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0
12 c)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12 d)	0	0	1	NA	NA	NA	0	0	NA	1	NA	1	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA
12 e)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
13 a)	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
13 b)	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
13 c)	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
14 a)	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1
14 b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14 c)	0	0	NA	NA	NA	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA
15	1	1	1	1	NA	1	1	1	NA	1	NA	1	NA	NA	NA	1	1	NA	NA
16 a)	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0
16 b)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
16 c)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0
18	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
21	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1
22	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0
Points	25	26	22	13	18	25	24	18	10	27	16	23	11	19	16	27	24	20	11
Applicable items	32	32	32	30	28	31	32	32	28	32	28	32	28	28	28	32	31	28	28
%	78 %	81 %	69 %	43 %	64 %	81 %	75 %	56 %	36 %	84 %	57 %	72 %	39 %	68 %	57 %	84 %	77 %	71 %	39 %

**1, Fulfillment of item; 0, No fulfillment of item; Na, Not applicable. STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies:** Title and abstract 1 (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found **Introduction Background/rationale** 2

Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported *Objectives* 3 State specific objectives, including any prespecified hypotheses **Methods** *Study design* 4 Present key elements of study design early in the paper *Setting* 5 Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection *Participants* (a) Cohort study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up Case-control study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls Cross-sectional study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) Cohort study—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed Case-control study—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case *Variables* 7 Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable *Data sources/ measurement* 8\* For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group *Bias* 9 Describe any efforts to address potential sources of bias *Study size* 10 Explain how the study size was arrived at *Quantitative variables* 11 Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why *Statistical methods* 12 (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) Cohort study—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed Case-control study—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses **Results** *Participants* 13\* (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram *Descriptive data* 14\* (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) Cohort study—Summarise follow-up time (eg, average and total amount) *Outcome data* 15\* Cohort study—Report numbers of outcome events or summary measures over time Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures *Main results* 16 (a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period *Other analyses* 17 Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses **Discussion** *Key results* 18 Summarise key results with reference to study objectives *Limitations* 19 Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias *Interpretation* 20 Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence *Generalisability* 21 Discuss the generalisability (external validity) of the study results **Other information** *Funding* 22 Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based \*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

### S3. Search strategy.

Search strategy for Medline (Ovid)

Date of the search April 6, 2017

1. exp Fluoroquinolones/ or fluoroquinolone\*.mp.
2. exp Ciprofloxacin/ or ciprofloxacin\*.mp.
3. exp Norfloxacin/ or norfloxacin\*.mp.
4. exp Levofloxacin/ or levofloxacin\*.mp.
5. exp Ofloxacin/ or ofloxacin\*.mp.
6. moxifloxacin\*.mp.
7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8. exp Fluoroquinolones/ae, po, to [Adverse Effects, Poisoning, Toxicity]
9. exp Ciprofloxacin/ae, po, to [Adverse Effects, Poisoning, Toxicity]
10. exp Norfloxacin/ae, to [Adverse Effects, Toxicity]
11. exp Levofloxacin/ae, to [Adverse Effects, Toxicity]
12. exp Ofloxacin/ae, po, to [Adverse Effects, Poisoning, Toxicity]
13. exp "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"/
14. exp Adverse Drug Reaction Reporting Systems/
15. exp Pharmacovigilance/
16. (adverse adj3 (effect\* or event\* or reaction\*)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]
17. side effect\*.mp.
18. toxicit\*.mp.
19. exp Tendon Injuries/ or tendon injur\*.mp.
20. (tendin\* or tendon\*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]
21. exp Tendinopathy/
22. neuropath\*.mp.
23. clostridium difficile.mp. or exp Clostridium difficile/
24. exp "Chemical and Drug Induced Liver Injury"/
25. exp Long QT Syndrome/
26. exp Psychotic Disorders/ or psychosis\*.mp.
27. exp Seizures/ or seizure\*.mp.
28. exp Retinal Detachment/
29. exp Hypersensitivity/ or hypersensitivit\*.mp.
30. 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29
31. exp "Length of Stay"/
32. exp Hospitalization/
33. (hospitalized adj3 (day or charge\*)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]
34. (hospital adj3 (visit\* or stay)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]
35. healthcare.mp.
36. (health adj3 (care or service)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]
37. (hospital adj3 admission\*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]
38. (outpatient adj3 (visit\* or service\*)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]



**S4. Studies excluded after full-text assessment.** Duplicate references (n=8) are excluded from a list.

1. (CDC) C for DC and P. Surveillance for community-associated *Clostridium difficile*--Connecticut, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(13):340-343.
2. Actis GC, Pellicano R, Fadda M, Rosina F. Antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in outpatient practice: Indications and unwanted effects in a gastroenterological setting. *Curr Drug Saf.* 2014;9(2):133-137.
3. Aldeyab MA, Noble SC, Cuthbert M, Maxwell S, Dear J, Boyter A. Assessment of the impact of the Scottish public health campaign on patient reporting of adverse drug reactions. *Drugs Ther Perspect.* 2016;32(5):209-218.
4. Al-Saadi S, Michael A. Levofloxacin-induced Achilles tendinitis and tendon rupture. *Eur Geriatr Med.* 2012;3(6):380-381.
5. Alsbou M. Incidence of adverse drug reactions in alkarak hospital: A pilot study. *Jordan Med J.* 2010;44(4):442-446.
6. Alsbou M, Alzubiedi S, Alzobi H, et al. Adverse drug reactions experience in a teaching hospital in Jordan. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(6):1188-1193.
7. Alshammari TM, Larrat EP, Morrill HJ, Caffrey AR, Quilliam BJ, LaPlante KL. Risk of hepatotoxicity associated with fluoroquinolones: a national case-control safety study. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(1):37-43.
8. Artukovic M, Kustelega J, Lugovic-Mihic L. DRESS syndrome with mild manifestations as a diagnostic and therapeutic problem: case report. *Acta Clin Croat.* 2010;49(4):479-484.
9. Avery LM, Zempel M, Weiss E. Case of antibiotic-associated diarrhea caused by *Staphylococcus aureus* enterocolitis. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(11):943-951.
10. Babar SM. SIADH associated with ciprofloxacin. *Ann Pharmacother.* 2013;47(10):1359-1363.
11. Balfour JA, Faulds D. Oral Ciprofloxacin: A Pharmacoeconomic Evaluation of its Use in the Treatment of Serious Infections. *Pharmacoeconomics.* 1993;3(5):398-421.
12. Ball P. Safety of the new fluoroquinolones compared with ciprofloxacin. *J Chemother.* 2000;12(SUPPL. 1):8-11.
13. Ball P. Efficacy and safety of Levofloxacin in the context of other contemporary fluoroquinolones: A review. *Curr Ther Res Exp.* 2003;64(9):646-661.
14. Ball P. New antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections: improved activity at a cost? *Int J Antimicrob Agents.* 2000;16(3):263-272.
15. Ball P. Adverse drug reactions: implications for the development of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51 Suppl 1:21-27.
16. Ballow CH. Cost considerations in oral antibiotic therapy. *Adv Ther.* 1995;12(4):199-206.
17. Bansal N, Manocha D, Madhira B. Life-Threatening Metabolic Coma Caused by Levofloxacin. *Am J Ther.* 2015;22(2):e48-e51.

18. Barriere SL. Economic impact of oral ciprofloxacin. A pharmacist's perspective. *Am J Med.* 1987;82(4A):387-390.
19. Barvaliya M, Sanmukhani J, Patel T, Paliwal N, Shah H, Tripathi C. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: A multicentric retrospective study. *J Postgrad Med.* 2011;57(2):115-119.
20. Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Case-control study of antibiotic use and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(1):44-50.
21. Bellon A, Perez-Garcia G, Coverdale JH, Chacko RC. Seizures associated with levofloxacin: Case presentation and literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(10):959-962.
22. Beringer PM, Wong-Beringer A, Rho JP. Economic aspects of antibacterial adverse effects. *Pharmacoeconomics.* 1998;13(1 Pt 1):35-49.
23. Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, Castro LNG, Berkowitz AL. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology.* 2016;86(10):963-971.
24. Biller P, Shank B, Lind L, et al. Moxifloxacin therapy as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated disease during an outbreak: Attempts to control a new epidemic strain. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(2):198-201.
25. Bird ST, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG, Delaney JAC. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ.* 2013;185(10):E475-82.
26. Boesler B, Ott M, Menges M. Segmental haemorrhagic colitis under ciprofloxacin therapy. *Z Gastroenterol.* 2009;47(5):429-431.
27. Borgmann S, Jakobiak T, Gruber H, et al. Association of ciprofloxacin prescriptions to outpatients to *Clostridium difficile* infections. *EUROSURVEILLANCE.* 2010;15(5):13-15.
28. Botelho-Nevers E, Rovey C, Richet H, Raoult D. Analysis of risk factors for malignant Mediterranean spotted fever indicates that fluoroquinolone treatment has a deleterious effect. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(8):1821-1830.
29. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-Analysis of Antibiotics and the Risk of Community-Associated *Clostridium difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2326-2332.
30. Bruns AHW, Oosterheert JJ, Kuijper EJ, et al. Impact of different empirical antibiotic treatment regimens for community-acquired pneumonia on the emergence of *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(11):2464-2471.
31. Caldwell JW, Singh S, Johnson RH. Clinical and economic evaluation of subsequent infection following intravenous ciprofloxacin or imipenem therapy in hospitalized patients with severe pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43 Suppl A:129-134.
32. Capuano A, Irpino A, Gallo M, et al. Regional surveillance of emergency-department visits for outpatient adverse drug events. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(7):721-728.
33. Capuano A, Motola G, Russo F, et al. Adverse drug events in two emergency departments in Naples, Italy: An observational study. *Pharmacol Res.* 2004;50(6):631-636.

34. Carrascosa MF, Lucena MI, Andrade RJ, et al. Fatal acute hepatitis after sequential treatment with levofloxacin, doxycycline, and naproxen in a patient presenting with acute *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Ther*. 2009;31(5):1014-1019.
35. Cereza G, Agustí A, Pedrós C, et al. Effect of an intervention on the features of adverse drug reactions spontaneously reported in a hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(9):937-945.
36. Chan EW, Liu KQL, Chui CSL, Sing C-W, Wong LYL, Wong ICK. Adverse drug reactions - Examples of detection of rare events using databases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):855-861.
37. Chang KC, Leung CC, Yew WW, et al. Analyses of fluoroquinolones and *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(3):341-346.
38. Changela U, Cannon JP, Aneziokoro C, Shah PS, Thottapurathu L, Lentino J. Risk factors and mortality associated with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea at a VA hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24(6):562-566.
39. Chou H-W, Wang J-L, Chang C-H, Lai C-L, Lai M-S, Chan KA. Risks of cardiac arrhythmia and mortality among patients using new-generation macrolides, fluoroquinolones, and beta-lactam/beta-lactamase inhibitors: a Taiwanese nationwide study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):566-577.
40. Christie MJ, Wong K, Ting RH, Tam PY, Sikaneta TG. Generalized seizure and toxic epidermal necrolysis following levofloxacin exposure. *Ann Pharmacother*. 2005;39(5):953-955.
41. Chung P, Currie B, Guo Y, Talansky M, Brown S, Ostrowsky B. Investigation to identify a resource-efficient case-control methodology for determining antibiotics associated with *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control*. 2014;42(10 Suppl):S264-8.
42. Çoban Ş, Ceydilek B, Ekiz F, Erden E, Soykan I. Levofloxacin-induced acute fulminant hepatic failure in a patient with chronic hepatitis B infection. *Ann Pharmacother*. 2005;39(10):1737-1740.
43. Cohen JS. Peripheral neuropathy associated with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother*. 2001;35(12):1540-1547.
44. Courjon J, Pulcini C, Cua E, et al. Antibiotics-related adverse events in the infectious diseases department of a French teaching hospital: A prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(12):1611-1616.
45. Cox ZL, McCoy AB, Matheny ME, et al. Adverse drug events during AKI and its recovery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(7):1070-1078.
46. Cupurdija V, Lazic Z, Jankovic S, et al. Adverse events induced by anti-infectives in hospitalized patients. *Serbian J Exp Clin Res*. 2011;12(3):97-101.
47. Darwish T. Ciprofloxacin-induced seizures in a healthy patient. *N Z Med J*. 2008;121(1277):104-105.
48. Davies BI, Maesen FP V, Teengs JP, Baur C. The quinolones in chronic bronchitis. *Pharm Weekbl Sci Ed*. 1986;8(1):53-59. doi:10.1007/BF01975481.
49. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: A pilot study. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(4):335-341.
50. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: A prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4(2).

51. de Bazignan AD, Thiessard F, Miremont-Salame G, Conri C, Haramburu F, Pharmacovigilance RCR. Fluoroquinolone psychiatric adverse effects: review of cases from the french pharmacovigilance database. *Rev Med INTERNE*. 2006;27(6):448-452.
52. Deshpande A, Pant C, Jain A, Fraser TG, Rolston DDK. Do fluoroquinolones predispose patients to *Clostridium difficile* associated disease? A review of the evidence. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(2):329-333.
53. Devi K, George S, Narayanan B. A study of severe cutaneous adverse reactions to drugs with special reference to treatment outcome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(2):239.
54. Dhasmana DC, Seth V, Mishra KC. Voluntary adverse drug reaction reporting in a tertiary care teaching hospital. *Indian J Pharmacol*. 2002;34(3):204-205.
55. Dial S, Kezouh A, Dascal A, Barkun A, Suissa S. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of *Clostridium difficile* infection. *CMAJ*. 2008;179(8):767-772.
56. Diphoorn J, Cazzaniga S, Gamba C, et al. Incidence, causative factors and mortality rates of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in northern Italy: Data from the REACT registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(2):196-203.
57. Dissemination C for R and. Advantages of moxifloxacin and levofloxacin-based triple therapy for second-line treatments of persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta analysis (Structured abstract). *Database Abstr Rev Eff*. 2015;(2).
58. Dissemination C for R and. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection (Structured abstract). *Database Abstr Rev Eff*. 2015;(2).
59. Durey A, Baek YS, Park JS, et al. Levofloxacin-induced achilles tendinitis in a young adult in the absence of predisposing conditions. *Yonsei Med J*. 2010;51(3):454-456.
60. Elliott TR, Symes T, Kannourakis G, Angus P. Resolution of norfloxacin-induced acute Liver failure after N-acetylcysteine therapy: Further support for the use of NAC in drug-induced ALF? *BMJ Case Rep*. 2016;2016.
61. Famularo G, Pizzicannella M, Gasbarrone L. Levofloxacin and seizures: What risk for elderly adults? *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(10):2018-2019.
62. Farhat S, Banday M, Hassan I. Antecedent drug exposure aetiology and management protocols in Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, A hospital based prospective study. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(1):FC01-FC04.
63. Fennig S, Mauas L. Ofloxacin-induced delirium. *J Clin Psychiatry*. 1992;53(4):137-138.
64. Ferner RE, Butt TF. Adverse drug reactions. *Med (United Kingdom)*. 2012;40(7):366-370.
65. Fife D, Zhu V, Voss E, Levy-Clarke G, Ryan P. Exposure to oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment: retrospective analyses of two large healthcare databases. *Drug Saf*. 2014;37(3):171-182.
66. Figueira-Coelho J, Pereira O, Picado B, Mendonca P, Neves-Costa J, Neta J. Acute hepatitis associated with the use of levofloxacin. *Clin Ther*. 2010;32(10):1733-1737.
67. Foti C, Romita P, Zanframundo G, et al. Ciprofloxacin induced acute generalised exanthematous pustulosis. *Indian J Pharmacol*. 2017;49(1):119-120.
68. Franchi C, Ardoino I, Rossio R, et al. Prevalence and Risk Factors Associated with Use of QT-Prolonging Drugs in Hospitalized Older People. *Drugs and Aging*. 2016;33(1):53-61.

69. Gabutti L, Stoller R, Marti HP. [Fluoroquinolones as etiology of tendinopathy]. Fluoroquinolone als Ursache von Tendinopathien. 1998;55(9):558-561.
70. Gallagher JC, Du JK, Rose C. Severe Pseudomembranous Colitis After Moxifloxacin Use: A Case Series. *Ann Pharmacother*. 2009;43(1):123-128.
71. Gallelli L, Ferreri G, Colosimo M, et al. Adverse drug reactions to antibiotics observed in two pulmonology divisions of Catanzaro, Italy: A six-year retrospective study. *Pharmacol Res*. 2002;46(5):395-400.
72. Ganske CM, Horning KK. Levofloxacin-induced tendinopathy of the hip. *Ann Pharmacother*. 2012;46(5):e13.
73. Garber SM, Pound MW, Miller SM. Hypoglycemia associated with the use of levofloxacin. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(11):1014-1019.
74. Gholami K, Parsa S, Shalviri G, Sharifzadeh M, Assasi N. Anti-infectives-induced adverse drug reactions in hospitalized patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(7):501-506.
75. Ghoshal A, Damani A, Salins N, Deodhar J, Muckaden MA. Management of Levofloxacin Induced Anaphylaxis and Acute Delirium in a Palliative Care Setting. *Indian J Palliat Care*. 2015;21(1):76-78.
76. Gleckman RA, Czachor JS. Antibiotic side effects. *Semin Respir Crit Care Med*. 2000;21(1):53-60.
77. Goff DA. Determining the cost of antimicrobial therapy: A focus on fluoroquinolones. *FORMULARY*. 1998;33(7):648+.
78. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(4):309-316.
79. Gómez ES, Martínez MTG, Leñero VD, Ledesma MB, Saiz SG, Martín CB. Active pharmacovigilance in a hospital pharmacy department. *EJHP Pract*. 2009;15(4):33-36.
80. Grimm O, Alm B. A case of ciprofloxacin-induced acute polymorphic psychosis with a distinct deficit in executive functions [1]. *Psychosomatics*. 2007;48(3):269.
81. Grossman R, Mukherjee J, Vaughan D, et al. A 1-year community-based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis: the Canadian Ciprofloxacin Health Economic Study Group. *Chest*. 1998;113(1):131-141.
82. Guharoy SR. Serum sickness secondary to ciprofloxacin use. *Vet Hum Toxicol*. 1994;36(6):540-541.
83. Gulen M, Ay MO, Avci A, Acikalin A, Icme F. Levofloxacin-induced hepatotoxicity and death. *Am J Ther*. 2015;22(3):e93-6.
84. Gupta A, Guron N, Harris M, Bell R. Levofloxacin-induced rhabdomyolysis in a hemodialysis patient. *Hemodial Int*. 2012;16(1):101-103.
85. Gurwitz JHMD. Concomitant use of warfarin and cotrimoxazole or ciprofloxacin increased risk for admission for upper GI hemorrhage. *ACP J Club*. 153(1):JC1-13.
86. Hafner Jr. JW, Belknap SM, Squillante MD, Bucheit KA. Adverse drug events in emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 2002;39(3):258-267.
87. Hirsch AC, Lundquist LM. Ciprofloxacin-induced hepatotoxicity resolved with levofloxacin: A case report and a review of the literature. *Hosp Pharm*. 2009;44(11):978-983.

88. Hofer-Dueckelmann C, Prinz E, Beindl W, et al. Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions - Elderly female patients are at highest risk. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49(10):577-586.
89. Holland EG, Degruy F V. Drug-induced disorders. *Am Fam Physician*. 1997;56(7):1781-1788.
90. Hsiao S-H, Chang C-M, Tsao C-J, Lee Y-YJ, Hsu M-Y, Wu T-J. Acute rhabdomyolysis associated with ofloxacin/levofloxacin therapy. *Ann Pharmacother*. 2005;39(1):146-149.
91. Huminer D, Cohen JD, Majadla R, Dux S. Hypersensitivity vasculitis due to ofloxacin. *BMJ*. 1989;299(6694):303.
92. Jha N, Bajracharya O, Namgyal T. Prevalence of adverse drug reactions with commonly prescribed drugs in different hospitals of Kathmandu valley. *Kathmandu Univ Med J*. 2007;5(20):504-510.
93. Johannes CB, Ziyadeh N, Seeger JD, Tucker E, Reiter C, Faich G. Incidence of allergic reactions associated with antibacterial use in a large, managed care organisation. *Drug Saf*. 2007;30(8):705-713.
94. Jones SC, Budnitz DS, Sorbello A, Mehta H. US-based emergency department visits for fluoroquinolone-associated hypersensitivity reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(10):1099-1106.
95. Jones SC, Sorbello A, Boucher RM. Fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation: evaluation of postmarketing reports from the US FDA adverse event reporting system and a literature review. *Drug Saf*. 2011;34(10):839-847.
96. Jose J, Rao PGM. Pattern of adverse drug reactions notified by spontaneous reporting in an Indian tertiary care teaching hospital. *Pharmacol Res*. 2006;54(3):226-233.
97. Joshua L, Devi P, Guido S. Adverse drug reactions in nephrology ward inpatients of a tertiary care hospital. *Indian J Med Sci*. 2007;61(10):562-569.
98. Kane-Gill S, Rea RS, Verrico MM, Weber RJ. Adverse-drug-event rates for high-cost and high-use drugs in the intensive care unit. *Am J Heal Pharm*. 2006;63(19):1876-1881.
99. Kanerva M, Ollgren J, Voipio T, Mentula S, Lyytikainen O. Regional differences in *Clostridium difficile* infections in relation to fluoroquinolone and proton pump inhibitor use, Finland, 2008-2011. *Infect Dis (London, England)*. 2015;47(8):530-535.
100. Karakan Y, Akpınar A, Yildiz H, Aksoy H, Dikensoy O. A case of ciprofloxacin tablet aspiration. *Tuberk Toraks*. 2010;58(1):97-99.
101. Kelesidis T, Fleisher J, Tsiodras S. Anaphylactoid Reaction Considered Ciprofloxacin Related: A Case Report and Literature Review. *Clin Ther*. 2010;32(3):515-526.
102. Knorr JP, Moshfeghi M, Sokoloski MC. Ciprofloxacin-induced Q-T interval prolongation. *Am J Heal Pharm*. 2008;65(6):547-551.
103. Kocyigit I, Dortdudak S, Sipahioğlu M, et al. Levofloxacin-induced delirium: Is it a dangerous drug in patients with renal dysfunction? *Ren Fail*. 2012;34(5):634-636.
104. Kranthi K, Jamuna Rani R, Sathyanarayanan V. Evaluation of ADR - A prospective analysis in a tertiary care teaching hospital. *Int J Pharma Bio Sci*. 2016;7(1):P56-P61.
105. Kurti Z, Lovasz BD, Mandel MD, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection between 2010 and 2013: Trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe. *World J Gastroenterol*. 2015;21(21):6728-6735.

106. Kusowska J. Cost-effectiveness analysis of therapy with standard antibiotics versus fluoroquinolone at Clinical Unit of diabetology, Medical University of Łódź, Poland. *New Med.* 2005;8(1).
107. Landen H, Bauer T. Efficacy, onset of action and tolerability of moxifloxacin in patients with community-acquired pneumonia: Results of a postmarketing surveillance study. *Clin Drug Investig.* 2001;21(12):801-811.
108. Lapi F, Wilchesky M, Kezouh A, Benisty JI, Ernst P, Suissa S. Fluoroquinolones and the risk of serious arrhythmia: a population-based study. *Clin Infect Dis.* 2012;55(11):1457-1465.
109. Lau I, Kirkwood A. Measuring adverse drug events on hospital medicine units with the Institute for Healthcare Improvement trigger tool: A chart review. *Can J Hosp Pharm.* 2014;67(6):423-428.
110. LeBlanc L, Pepin J, Toulouse K, et al. Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(9):1398-1405.
111. Lee C-C, Lee M-TG, Chen Y-S, et al. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA Intern Med.* 2015;175(11):1839-1847.
112. Leone R, Venegoni M, Motola D, et al. Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials: An analysis of spontaneous reports and fluoroquinolone consumption data from three Italian regions. *Drug Saf.* 2003;26(2):109-120.
113. Letrilliart L, Hanslik T, Biour M, Fagot J-P, Guiguet M, Flahault A. Postdischarge adverse drug reactions in primary care originating from hospital care in France: A nationwide prospective study. *Drug Saf.* 2001;24(10):781-792.
114. Lim S, Alam MG. Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis and autoimmune hemolytic anemia. *Ren Fail.* 2003;25(4):647-651.
115. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):790-796.
116. Makaryus AN, Byrns K, Makaryus MN, Natarajan U, Singer C, Goldner B. Effect of ciprofloxacin and levofloxacin on the QT interval: Is this a significant "clinical" event? *South Med J.* 2006;99(1):52-56.
117. Malladi SS, Liew EKS, Ng XT, Tan RKS. Ciprofloxacin eye drops-induced subtherapeutic serum phenytoin levels resulting in breakthrough seizures. *Singapore Med J.* 2014;55(7):e114-5.
118. Mandavia DR, Virpariya MM, Patel TK, Tripathi CB. Moxifloxacin-induced hypoglycemia in a non-diabetic patient. *Curr Drug Saf.* 2012;7(2):183-185.
119. Martin SJ, Jung R, Garvin CG. A risk-benefit assessment of levofloxacin in respiratory, skin and skin structure, and urinary tract infections. *Drug Saf.* 2001;24(3):199-222.
120. Mathis AS, Chan V, Gryszkiewicz M, Adamson RT, Friedman GS. Levofloxacin-associated Achilles tendon rupture. *Ann Pharmacother.* 2003;37(7-8):1014-1017.
121. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann M-C. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(6):730-733.
122. McDermott JL, Gideonse N, Campbell JW. Acute delirium associated with ciprofloxacin administration in a hospitalized elderly patient. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(9):909-910.
123. Mehlhorn AJ, Brown DA, Mehlhorn AJ, Brown DA. Safety concerns with Fluoroquinolones. *Ann Pharmacother.* 2007;41(11):1859-1866.

124. Meropol SB, Chan KA, Chen Z, et al. Adverse events associated with prolonged antibiotic use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(5):523-532.
125. Minson Q, Mok S. Relationship between antibiotic exposure and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Hosp Pharm.* 2007;42(5):430-434.
126. Misra UK, Kalita J, Chandra S, Nair PP. Association of antibiotics with status epilepticus. *Neurol Sci.* 2013;34(3):327-331.
127. Mittmann N, Knowles SR, Gomez M, Fish JS, Cartotto R, Shear NH. Evaluation of the extent of under-reporting of serious adverse drug reactions: The case of toxic epidermal necrolysis. *Drug Saf.* 2004;27(7):477-487.
128. Montoya M, Detorres O. Antimicrobial selection and its impact on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Pharm Pract.* 2013;26(5):483-487.
129. Moore GC, Redfern J, Shiach CR, Webb K, Jones AM. Coagulopathy in two patients with cystic fibrosis treated with ciprofloxacin. *J Cyst Fibros.* 2007;6(3):209-211.
130. Moshfeghi M, Mandler HD. Ciprofloxacin-induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother.* 1993;27(12):1467-1469.
131. Naveen KN, Pai V V, Rai V, Athanikar SB. Retrospective analysis of Steven Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis over a period of 5 years from northern Karnataka, India. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(1):80-82.
132. Niedrig D, Maechler S, Hoppe L, Corti N, Kovari H, Russmann S. Drug safety of macrolide and quinolone antibiotics in a tertiary care hospital: administration of interacting co-medication and QT prolongation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(7):859-867.
133. Nightingale CH, Quintiliani R. Cost of oral antibiotic therapy. *Pharmacotherapy.* 1997;17(2):302-307.
134. Oh YR, Carr-Lopez SM, Probasco JM, Crawley PG. Levofloxacin-induced autoimmune hemolytic anemia. *Ann Pharmacother.* 2003;37(7-8):1010-1013.
135. Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg M, Dubberke ER. Impact of *Clostridium difficile* recurrence on hospital readmissions. *Am J Infect Control.* 2015;43(4):318-322.
136. Owens RCJ, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 2:S144-57.
137. Paladino JA, Backes JM, Gelber JA, Serrienne DJ, Cumbo TJ, Schentag JJ SHE, Paladino JA, Sperry HE, et al. Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. *Am J Med.* 1991;91(5):462.
138. Paladino JA. Pharmacoeconomic comparison of sequential IV/oral ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of nosocomial pneumonia. *Can J Hosp Pharm.* 1995;48(5):276-283.
139. Panicker GK, Kadam P, Badilini F, Damle A, Kothari S KDR, Panicker GK, Karnad DR, et al. Detecting moxifloxacin-induced QTc prolongation in thorough QT and early clinical phase studies using a highly automated ECG analysis approach. *Br J Pharmacol.* 2016;173(8):1373.
140. Park MY, Kim EY, Lee YH, et al. Analysis of relationship between levofloxacin and corrected QT prolongation using a clinical data warehouse. *Healthc Inform Res.* 2011;17(1):58-66.



141. Patel J, Desai M, Mishra V, Shah S. Evaluation of ophthalmic adverse drug reactions at a tertiary-care hospital. *Drugs Ther Perspect*. 2015;31(12):448-451.
142. Patel NS. Fluoroquinolone use is the predominant risk factor for the development of a new strain of *Clostridium difficile*-associated disease. *BJU Int*. 2007;99(6):1333-1334.
143. Patel N, Desai S. Profile of adverse drug reactions in patients admitted to general surgical wards of a rural tertiary-care hospital in India. *Drugs Ther Perspect*. 2015;31(11):402-406.
144. Patel PD, Afshar H, Birnbaum Y. Levofloxacin-induced torsades de pointes. *Texas Hear Inst J*. 2010;37(2):216-217.
145. Patel TK, Barvaliya MJ, Sharma D, Tripathi C. A systematic review of the drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(3):389-398.
146. Patro N, Panda M, Jena M, Mishra S. Multifocal fixed drug eruptions: A case series. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2013;23(1):63-66.
147. Pépin J, Saheb N, Coulombe M-A, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*. 2005;41(9):1254-1260.
148. Petitjeans F, Nadaud J, Perez JP, et al. A case of rhabdomyolysis with fatal outcome after a treatment with levofloxacin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(10):779-780.
149. Ponnusankar S, Tejaswini M, Chaitanya M. Assessment of Adverse Drug Reactions Based on Spontaneous Signals at Secondary Care Public Hospital. *INDIAN J Pharm Sci*. 2015;77(4):490-493.
150. Raguideau F, Lemaitre M, Dray-Spira R, Zureik M. Association Between Oral Fluoroquinolone Use and Retinal Detachment. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(4):415-421.
151. Rahmati-Roodsari M, Shadnia S, Abdollahi M. Drug-induced skin events in hospitalized patients in Tehran, Iran: A 6-year case series study. *Arch Med Sci*. 2009;5(1):91-96.
152. Raj V, Murthy TVSP. Levofloxacin induced delirium with psychotic features in a young patient. *Med J Armed Forces India*. 2013;69(4):404-405.
153. Rao GG, Rao CSM, Starke I. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in patients with community-acquired lower respiratory infection being treated with levofloxacin compared with beta-lactam-based therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(3):697-701.
154. Raut A, Pawar A, Pankaj M, Srivastava P, Mishra A. Clinical pattern and severity of cutaneous adverse drug reactions. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2013;5(SUPPL. 2):612-616.
155. Rehan HS, Chopra D, Sah RK, Mishra R. Adverse drug reactions: Trends in a tertiary care hospital. *Curr Drug Saf*. 2012;7(5):384-388.
156. Reis AMM, Cassiani SHDB. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(6):625-632.
157. Reti IM, Davydow DS. Electroconvulsive therapy and antibiotics: A case report. *J ECT*. 2007;23(4):289-290.

158. Richa, Tandon VR, Sharma S, Khajuria V, Mahajan V, Gillani Z. Adverse drug reactions profile of antimicrobials: A 3-year experience, from a tertiary care teaching hospital of India. *INDIAN J Med Microbiol.* 2015;33(3):393-400.
159. Richerson MA, Ambrose PG, Quintiliani R, Bui KQ, Nightingale CH. Pharmacoeconomic evaluation of alternative antibiotic regimens in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract.* 1998;7(5):227-233.
160. Sahin MT, Ozturkcan S, Inanir I, Filiz EE. Norfloxacin-induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother.* 2005;39(4):768-770.
161. Salloum R, Liu CY, Weise AM. Possible case of levofloxacin-induced thrombocytopenia. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(1):43-46.
162. Samoy LJ, Zed PJ, Wilbur K, Balen RM, Abu-Laban RB, Roberts M. Drug-related hospitalizations in a tertiary care internal medicine service of a Canadian hospital: A prospective study. *Pharmacotherapy.* 2006;26(11):1578-1586.
163. Sawicki J, Ellis AK. Stevens-Johnson syndrome: A review of 14 adult cases with one fatal outcome. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2013;110(3):207-209e1.
164. Schacht P, Arcieri G, Hullmann R. Safety of oral ciprofloxacin. An update based on clinical trial results. *Am J Med.* 1989;87(5A):98S-102S.
165. Schindler M, Bernard L, Belaieff W, et al. Epidemiology of adverse events and *Clostridium difficile*-associated diarrhea during long-term antibiotic therapy for osteoarticular infections. *J Infect.* 2013;67(5):433-438.
166. Seeger JD, West WA, Fife D, Noel GJ, Johnson LN, Walker AM. Achilles tendon rupture and its association with fluoroquinolone antibiotics and other potential risk factors in a managed care population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(11):784-792.
167. Shamna M, Dilip C, Ajmal M, et al. A prospective study on Adverse Drug Reactions of antibiotics in a tertiary care hospital. *SAUDI Pharm J.* 2014;22(4):303-308.
168. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis.* 2008;47(6):735-743.
169. Shortt P, Wilson R, Erskine I. Tendinitis: the Achilles heel of quinolones! *Emerg Med J.* 2006;23(12):e63.
170. Shuster J. Ciprofloxacin-induced immunoglobulin a disease; Palonosetron-induced anaphylaxis; Guillain-Barré Syndrome following H1N1 immunization; Acute profound thrombocytopenia following eptifibatide administration; Clozapine-associated cerebral venous thrombosis. *Hosp Pharm.* 2010;45(9):680-684.
171. Shuster J. Rhabdomyolysis associated with fluoroquinolones - Rhabdomyolysis and myopathy with combined therapy for hyperlipidemia. Incidence of rhabdomyolysis in hospitalized patients and conflict of interest controversy: Abdominal cramping associated with prostagla. *Hosp Pharm.* 2005;40(3):214-217.
172. Slobodin G, Elias N, Zaygraikin N, et al. Levofloxacin-induced delirium. *Neurol Sci.* 2009;30(2):159-161.
173. Smythe MA, Cappelletty DM. Anaphylactoid reaction to levofloxacin. *Pharmacotherapy.* 2000;20(12):1520-1523.
174. Son CH, Kim HI, Kim KN, et al. Moxifloxacin-associated drug hypersensitivity syndrome with drug-induced hypersensitivity pneumonitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(1):72-73.

175. Stancampiano FF, Palmer WC, Getz TW, et al. Rare Incidence of Ventricular Tachycardia and Torsades de Pointes in Hospitalized Patients With Prolonged QT Who Later Received Levofloxacin: A Retrospective Study. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(5):606-612.
176. Starr JA, Ragucci KR. Thrombocytopenia associated with intravenous ciprofloxacin. *Pharmacotherapy.* 2005;25(7):1030-1034.
177. Steinert T, Studemund H. Acute delusional parasitosis under treatment with ciprofloxacin: A case report. *Pharmacopsychiatry.* 2006;39(4):159-160.
178. Sun H-Y, Chen Y-C, Wang Y-W, Gau C-S, Chang S-C. A prospective study of antimicrobial-related adverse drug reactions in hospitalized patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2008;41(2):151-159.
179. Sung HY, Kim JI, Lee HJ, et al. Acute pancreatitis secondary to ciprofloxacin therapy in patients with infectious colitis. *Gut Liver.* 2014;8(3):265-270.
180. Tachi T, Teramachi H, Asano S, et al. Impact of levofloxacin dose adjustments by dispensing pharmacists on adverse reactions and costs in the treatment of elderly patients. *Pharmazie.* 2013;68(12):977-982.
181. Tohyama M, Arakaki N, Tamaki K, Shimoji T. [A case of drug-induced pneumonitis due to levofloxacin and kampo medicine]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2006;44(12):951-956.
182. Tomé AM, Filipe A. Quinolones: Review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf.* 2011;34(6):465-488.
183. Traynor K. Study examines adverse-drug-event costs for antimicrobials. *Am J Heal Pharm.* 2006;63(3):206-208.
184. Trifirò G, Calogero G, Ippolito FM, et al. Adverse drug events in emergency department population: A prospective Italian study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14(5):333-340.
185. Tripathy S, Adhya A. Ofloxacin induced leucopenia in complicated falciparum malaria: A case report. *Cases J.* 2009;2(6).
186. Trubiano JA, Aung AK, Nguyen M, et al. A Comparative Analysis Between Antibiotic- and Nonantibiotic-Associated Delayed Cutaneous Adverse Drug Reactions. *J ALLERGY Clin Immunol Pract.* 2016;4(6):1187-1193.
187. Tsai L-H, Weng Y-M, Lin C-C, Kuo C-W, Chen J-C. Risk screening for long QT prior to prescribing levofloxacin. *Am J Emerg Med.* 2014;32(9).
188. Tuccori M, Guidi B, Carulli G, Blandizzi C, Del Tacca M, Di Paolo M. Severe thrombocytopenia and haemolytic anaemia associated with ciprofloxacin: a case report with fatal outcome. *Platelets.* 2008;19(5):384-387.
189. Turk BG, Gunaydin A, Ertam I, Ozturk G. Adverse cutaneous drug reactions among hospitalized patients: Five year surveillance. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013;32(1):41-45.
190. Uchit GP, Shrivastava MP, Badar VA, Navale SB, Mayabhate MM. Adverse drug reactions to antimicrobial agents in a tertiary care hospital in Nagpur. *J Indian Med Assoc.* 2012;110(4):224-227.
191. Walton GD, Hon JK, Mulpur TG. Ofloxacin-induced seizure. *Ann Pharmacother.* 1997;31(12):1475-1477.
192. Van Bambeke F, Tulkens PM. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: Comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. *Drug Saf.* 2009;32(5):359-378.

193. Van Berkel MA, Twilla JD, England BS. Emergency Department Management of a Myasthenia Gravis Patient with Community-Acquired Pneumonia: Does Initial Antibiotic Choice Lead to Cure or Crisis? *J Emerg Med*. 2016;50(2):281-285.
194. Van Der Linden PD, Stricker BHC, Leufkens HGM, Herings RMC, Nab HW, Simonian S. Fluoroquinolone use and the change in incidence of tendon ruptures in the Netherlands. *Pharm World Sci*. 2001;23(3):89-92.
195. van der Linden PD, van Puijenbroek EP, Feenstra J, et al. Tendon disorders attributed to fluoroquinolones: a study on 42 spontaneous reports in the period 1988 to 1998. *Arthritis Rheum*. 2001;45(3):235-239.
196. VanderBeek BL. Oral fluoroquinolones, retinal detachments, and claims database studies. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(4):422-423.
197. Wang F, Li Y, Mo Y, Shen C, Yang L, Zhang X. Cutaneous adverse drug reactions: an 8-year retrospective study on hospitalized patients in Southern China. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(4):488-490.
198. Wang S, Xie Y, Jiang B, et al. [Fluoroquinolone associated myasthenia gravis exacerbation: clinical analysis of 9 cases]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013;93(17):1283-1286.
199. Weingart SN, Simchowitz B, Padolsky H, et al. An empirical model to estimate the potential impact of medication safety alerts on patient safety, health care utilization, and cost in ambulatory care. *Arch Intern Med*. 2009;169(16):1465-1473.
200. Weiss K. Clostridium difficile and fluoroquinolones: is there a link? *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(SUPPL. 1):S29-S32.
201. Vestreinsdottir I, Gudlaugsdottir S, Einarsdottir R, Kalaitzakis E, Sigurdardottir O, Bjornsson ES. Risk factors for Clostridium difficile toxin-positive diarrhea: a population-based prospective case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(10):2601-2610.
202. Villeneuve JP, Davies C, Cote J. Suspected ciprofloxacin-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother*. 1995;29(3):257-259.
203. WIN A, EVERS ML, CHMEL H. STEVENS-JOHNSON SYNDROME PRESUMABLY INDUCED BY CIPROFLOXACIN. *Int J Dermatol*. 1994;33(7):512-514.
204. Vodovar D, LeBeller C, Megarbane B, Lillo-Le-Louet A, Hanslik T. Drug Fever: a descriptive cohort study from the French national pharmacovigilance database. *Drug Saf*. 2012;35(9):759-767.
205. Wu B-Q, Pradhan YC, Zhang T-T, Huang J, Zhu J-X. Comparing therapeutic and adverse effects of moxifloxacin and levofloxacin in treatment of community acquired pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *AFRICAN J Microbiol Res*. 2012;6(9):1893-1901.
206. Yam FK, Eraly SA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with moxifloxacin. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(3):217-220.
207. Yasuda H, Yoshida A, Masuda Y, Fukayama M, Kita Y, Inamatsu T. [Levofloxacin-induced neurological adverse effects such as convulsion, involuntary movement (tremor, myoclonus and chorea like), visual hallucination in two elderly patients]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1999;36(3):213-217.
208. Yee JL, Hasson NK, Schreiber DH. Drug-related emergency department visits in an elderly veteran population. *Ann Pharmacother*. 2005;39(12):1990-1995.

209. Yildirim P. Association Patterns in Open Data to Explore Ciprofloxacin Adverse Events. *Appl Clin Inform.* 2015;6(4):728-747.
210. Yoon YK, Kim ES, Hur J, et al. Oral antimicrobial therapy: Efficacy and safety for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections and its impact on the length of hospital stay. *Infect Chemother.* 2014;46(3):172-181.
211. Zilberberg MD, Reske K, Olsen M, Yan Y, Dubberke ER. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI) hospitalization among hospitalized patients with an initial CDI episode: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:306.
212. Fluoroquinolones: Psychiatric adverse effects. *Prescrire Int.* 2008;17(93):20.

## S5 PRISMA Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	"Fluoroquinolone-related Adverse Events Resulting in Health Service Use and Costs: A Systematic Review"	Title
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	"Background and Objectives: Adverse events (AEs) associated with the use of fluoroquinolone antimicrobials include <i>Clostridium difficile</i> associated diarrhea (CDAD), liver injury and seizures, yet the economic impact of these AEs is seldom acknowledged. The aim of this review was to identify health service use and subsequent costs associated with ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin and ofloxacin -related AEs. Methods:A literature search covering Medline, SCOPUS, Cinahl, Web of Science and Cochrane Library was performed in April 2017. Two independent reviewers systematically extracted the data and assessed the quality of the included studies. All costs were converted to 2016 euro in order to improve comparability. Results: Of the 5,687 references found in the literature search, 19 observational studies, of which 5 were case-controlled, fulfilled the inclusion criteria. Hospitalization was an AE-related health service use outcome in 17 studies. Length of hospital stay associated with AEs varied between <5 – 45 days. The estimated cost of an AE episode ranged between 140 and 18,252 €. CDAD was associated with the longest stays in hospital. However, a mere 10 studies reported AE-related length of stays and only 5 evaluated costs associated with AEs. Conclusions: Although rare, in particular serious fluoroquinolone-related AEs can have substantial economic implications, in addition to imposing potentially devastating health complications for patients. Further measures are required to prevent and reduce health service use and costs associated with fluoroquinolone-related AEs. Equally, better-quality reporting and additional published data on health service use and costs associated with AEs are essential."	Abstract
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	"The economic burden of AEs is substantial and in direct relation to current increasing drug utilisation. According to previous research, the annual cost of AEs in the U.S. may be as high as 22.9 billion euros. [11] In Europe AEs are considered to contribute to 3.6 percent of hospital admissions, have an impact on 10 percent of inpatients during their hospital admission and are responsible for less than 0.5 percent of inpatient deaths. [12] AEs thus clearly constitute a major clinical issue. Prescribing a drug is always a conflict of benefits set against harms decision, weighing the risk of morbidity and even mortality against adverse outcomes and costs. Unfortunately, the precise effect of drug use is only determined through long-term clinical use and subsequent research. Health service use and costs specifically associated with fluoroquinolone-related AEs have not been evaluated previously."	Introduction
Objectives	4	"The aim of our study was to identify health service use and costs associated with ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin and ofloxacin -related AEs."	Introduction
<b>METHODS</b>			

Protocol and registration	5	-	Not applicable
Eligibility criteria	6	“References identified in the literature search were imported to reference management software (Mendeley) and duplicates were removed. Only references that met previously fixed PICOS (patients, intervention, control, outcome, setting) criteria, were included in the review. Studies with animals, children <16 years, not involving single-agent fluoroquinolones in systemic use, not reporting fluoroquinolone-related AEs, health service use and/or costs, in addition to studies designed as case reports or case series were excluded from the review. Studies with no English full text were excluded but there were no limitations concerning publication year.”	Methods (Study Selection)
Information sources	7	“A systematic literature search was performed in April 2017 covering Medline, SCOPUS, CINAHL, Web of Science and Cochrane Library. A library information specialist was consulted in forming the search strategies, which consisted of search terms relating to fluoroquinolones, adverse events, health service use and costs. The Web of Science -database search included several conference papers, which could be used to find unpublished literature and reduce publication bias. Finally, literature references of the included articles were sourced to identify potentially relevant articles.”	Methods (Literature Search)
Search	8	“The search strategy for Medline can be found in S3.”	S3
Study selection	9	“Both reviewers (LS, KV) individually screened the articles based on title and excluded distinctly irrelevant references. Discrepancies were possible to be resolved by a third author (MB). The remaining articles were screened based on abstracts and full texts.”	Methods (Study Selection)
Data collection process	10	“The data of the included articles was extracted into two spread sheets (Microsoft Excel). The usefulness of the tables was tested with a few articles, after which some alterations were made. Both reviewers (LS, KV) filled in the tables independently.”	Methods (Data Collection)
Data items	11	“The first table contains characteristics of the included studies, such as authors, publication years, aims, patient details, study designs, durations, follow-ups, funding details and publications. The second table summarizes results covering specifics of the fluoroquinolone associated with the adverse event, adverse event types, health service use, length of hospital stay, AE costs and possible fatalities.”	Methods (Data Collection)
Risk of bias in individual studies	12	“The quality of the included studies was assessed according to the STROBE checklist for observational studies.[13] The studies were awarded scores, which are presented in percentages. Both reviewers assessed the quality of the included studies independently.”	Methods (Data Collection)
Summary measures	13	“In order to improve comparability, all the reported costs were converted to euro by using the exchange rate of the European Central Bank and adjusted to the price level of the year 2016 using the value of money index of Statistics Finland.”	Methods (Quality Assessment)
Synthesis of results	14	-	Not applicable

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	-	Not applicable
Additional analyses	16	-	Not applicable
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	"In all, 4,454 unique references were identified in the literature search (figure 1). Screening based on titles excluded 4,217 references. 220 full-text articles did either not meet the inclusion criteria (208 studies), were found to be duplicates (8 studies), or lacked an English language full-text (4 studies). After two additional studies were found in literature references, a total of 19 studies were included in this systematic review."	Results (Fig 1.)
Study characteristics	18	"Of the 19 included observational studies ([16]-[31]), 5 were case-controlled ([16][17][18][19][20]). The studies were published between 2002 and 2017. There were substantial differences in study duration, the length varied from 4 weeks to 22 years. The total sample size of the included studies comprised 1,752,544 patients. During the study periods, 33,477 FQ-related AEs occurred. 22,704 AEs were associated with levofloxacin, 339 with ciprofloxacin, 2 with norfloxacin, 3 with ofloxacin and 168 with moxifloxacin. The average age of all total sample was 60,8 years and 50,71% were men. Only one study explicitly involved a cohort of patients with comorbidities (diabetes).[21] The characteristics of the included studies are summarized in table 1."	Results (Table 1)
Risk of bias within studies	19	"The included studies scored an average 19.74 and median 20 (range 10 and 27) points out of 34 total points. The weighted average rating was 65% (range 36-84%) Though the scores are relatively high, some inadequacies were apparent in reporting." "The results of the quality assessment are illustrated in figure 2."	Results (The Quality of the Included Studies, Fig 2.)
Results of individual studies	20	"Health service use and and costs associated with FQ-related AEs are depicted in table 2."	Results (Table 2)
Synthesis of results	21	-	Not applicable
Risk of bias across studies	22	-	Not applicable
Additional analysis	23	-	Not applicable
<b>DISCUSSION</b>			



Summary of evidence	24	<p>“In this review, hospitalizations and ED visits were the primary health service use outcomes associated with AEs. Information about outpatient visits to primary care facilities was not reported in the included studies, though it is most likely that the vast majority of AEs are diagnosed and treated in primary care. In this review, FQ-related AE-costs varied between 140 and 18,252 €. CDAD was associated with the most health service use, longest stays in hospital and, thus, the highest costs. Mean CDAD-related length of stays were up to 45 days. Since the emergence of the epidemic <i>Clostridium difficile</i> ribotype 027 clone, CDAD has become more prevalent, severe and more difficult to treat, due to resistance to many antimicrobial agents. [36]</p> <p>Of the five FQs in this study, levofloxacin was associated with the most reported AEs, health service use, length of hospital stay and costs. Ciprofloxacin was associated with similar AEs, health service use, length of stay and costs as levofloxacin, but with smaller volume. Norfloxacin, on the other hand, was only linked to 2 cases of hepatitis. To compare these various FQs and draw definite conclusions relating to health service use and costs associated with levofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin and ofloxacin would, however, be ill-advised. Levofloxacin and ciprofloxacin were utilized in 12 studies, including extremely large studies, and norfloxacin in only one. Therefore, the quantity of AEs associated with specific FQs reported in the studies is almost certainly related to the utilization of the particular FQ.”</p>	Discussion
Limitations	25	<p>“The shortage of existing research relating to health service use and costs associated with FQ-related AEs is a limitation of this systematic review. As described in table 1, the aims of the included studies did not involve examining health service use or costs. Therefore, both health service use and costs were reported only briefly in the studies. In the five studies that did report costs ([19][25][28][31][32]), they proved difficult to compare. The studies took place around the world, in developing, as well as developed countries. The costs relating to healthcare systems, diagnostic methods and treatment protocols in all probability vary significantly. In four studies, costs were evaluated from the perspective of the hospital ([19][28][31][32]). Mjörndal et.al. [28] and Perrone et.al.[32] specifically stated that costs consist of direct health care costs. Nevertheless, the buildup of costs remained unclear in other studies. AE-related costs, when reported, lack sufficient generalizability. Conversely, health service use and length of hospital stay are outcomes that can be more adequately compared and generalized, regardless of the origin of the study.</p> <p>Other limitations of this systematic review include limiting the literature search to full English language texts. However, the risk of lost key findings is minor due to the paucity of non-English texts excluded from the review. In addition, we excluded studies with pediatric patients, though inclusion could have led to further information about health service use and costs. However, the use of fluoroquinolones to treat infections in children continues to be limited due to the possible development of severe musculoskeletal disorders, as previously observed in juvenile animal studies.[38]”</p>	Discussion
Conclusions	26	<p>“Because of the wide clinical use of FQs, in particular serious fluoroquinolone-related AEs can have substantial economic implications, in addition to imposing potentially long-lasting health complications for patients. Better-quality reporting and additional published data on health service use and costs associated with AEs are both necessary and overdue.”</p>	Conclusions
FUNDING			

Funding	27	The authors have no support or funding to disclose.	
---------	----	---	--

*From:* Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097 For more information, visit: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).